Die Alkaloide

Eine Monographie der natürlichen Basen

von

Dr. Ernst Winterstein und **Dr. Georg Trier**
Professor Assistent
an der Eidgenössischen Polytechnischen Schule in Zürich

BERLIN
VERLAG VON GEBRÜDER BORNTRAEGER
W 35 Schöneberger Ufer 12a
1910

Druck von E. Buchbinder (H. Duske) in Neu-Ruppin

Vorwort

Eine zusammenfassende Darstellung der Alkaloidchemie ist seit etwa 10 Jahren nicht mehr gegeben worden. Dabei ist es als sicher anzunehmen, daß das wissenschaftliche Interesse, welches man den natürlichen Basen des Pflanzen- und Tierreichs entgegenbringt, größer ist als je.

Unser Buch stellt den Versuch dar, in gedrängter Form eine übersichtliche Darstellung unserer derzeitigen Kenntnis der Alkaloide zu bringen, wobei im Gegensatz zu früheren Werken dieser Art auch die physiologischen Eigenschaften der Alkaloide, denen sie ja vornehmlich ihre Bedeutung verdanken, eine weitgehende Berücksichtigung erfahren sollten.

Das Buch zerfällt in drei Teile. Während im ersten die Alkaloide im allgemeinen, im zweiten die einzelnen Alkaloide besprochen werden, ist der dritte Teil Betrachtungen über die Bedeutung der Alkaloide und über ihre Entstehung gewidmet. Es werden die im Jahre 1905 von A. Pictet aufgestellten Theorien über die Bildungsweise der Alkaloide in den Pflanzen in einer den biologischen Erfahrungen angepaßten Weise weiterentwickelt.

Um den Umfang des Buches nicht zu groß werden zu lassen, haben wir in bezug auf Literaturhinweise die größte Einschränkung beobachten müssen und aus der schier unübersehbaren Literatur, die über Alkaloide in chemischer, physiologischer, pharmakologischer und botanischer Richtung vorliegt, nur die wichtigeren chemischen Arbeiten der letzten Jahre angeführt, wobei wir es so einzurichten trachteten, daß durch eine zweckentsprechende Auswahl der Zitate auch eine weitere Orientierung ermöglicht würde.

Zürich, im April 1910

Die Verfasser

Inhaltsübersicht

Allgemeiner Teil

Spezieller Teil

Abkürzungen

A. J. Ph.	American Journal of Pharmacy.
Ann.	Liebigs Annalen der Chemie.
Apoth. Z.	Apotheker-Zeitung.
Arch. d. Ph.	Archiv der Pharmazie.
Arch. P. Ph.	Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
Atti R. A.	Atti della Reale Accademia dei Lincei.
B. B.	Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (Berliner Berichte).
B. ph. G.	Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft.
B.-Ch. J.	Bio-Chemical Journal.
Bioch. Z.	Biochemische Zeitschrift.
Bull. soc. chim.	Bulletin de la Societé chimique de France.
CH. N.	Chemical News.
Ch. Z.	Chemiker-Zeitung (Cöthen).
C. r.	Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences.
G. ch. i.	Gazzetta chimica italiana.
H. B.	Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.
J. A. Ch. S.	Journal of the American Chemical Society.
J. Ch. S.	Journal of the Chemical Society (London).
Journ. Physiol.	Journal of Physiologie.
J. Ph. Ch.	Journal de Pharmacie et de Chimie.
J. pr. Ch.	Journal für praktische Chemie.
Pharm. Arch.	Pharmaceutical Archives.
Pharm. Rev.	Pharmaceutical Review.
Ph. Z.	Pharmazeutische Zeitung.
Pfl. A.	Archiv für die gesamte Physiologie der Menschen und der Tiere (Pflügers Archiv).
Pr. Ch. S.	Proceedings of the Chemical Society (London).
R. tr. Ch.	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.
Sd. A. Z.	Süddeutsche Apotheker-Zeitung.
W. M. Ch.	Wiener Monatshefte für Chemie.
Zentr.	Chemisches Zentralblatt.
Ztsch. anal. Ch.	Zeitschrift für analytische Chemie.
Ztsch. ph. Ch.	Zeitschrift für physiologische Chemie.
Z. Z. J.	Zeitschrift für Zuckerindustrie in Böhmen.

Allgemeiner Teil

I. Über den Begriff Alkaloid

Unter Alkaloiden verstand man ursprünglich Pflanzenstoffe von alkaliähnlichem Charakter. Nach dem Vorschlage Königs (1880) sollten später nur die als Pyridinderivate erkannten Pflanzenbasen als Alkaloide bezeichnet werden.

Wir fassen den Begriff weiter und wollen hier alle jene stickstoffhaltigen Verbindungen von mehr oder weniger basischer Natur beschreiben, die aus pflanzlichen oder tierischen Organen isoliert wurden, wobei außer den nativen Substanzen auch solche erwähnt werden mußten, die durch gelinde Eingriffe, wie sie schon bei der Extraktion und Isolierung nicht zu vermeiden sind, aus den ursprünglichen entstehen.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Basen pflanzlichen und tierischen Ursprungs läßt sich nicht aufstellen.

Da sich pflanzliche von tierischen Eiweißkörpern, wie die Phosphatide und Nukleïne aller Organismen in ihrem chemischen Bau nicht wesentlich unterscheiden, indem sie bei der Zersetzung die gleichen Spaltungsprodukte geben, ist es nicht weiter verwunderlich, daß mehrere Basen beiden Reichen gemeinsam sind, so das: Trimethylamin, Cholin, Betaïn, Arginin, Histidin, die Xanthinbasen Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Adenin usw.

Unter Alkaloiden im engeren Sinne verstehen wir dagegen Verbindungen mit heterocyklisch gebundenen Stickstoffatomen, mehr oder weniger stark ausgeprägtem basischem Charakter, ausgesprochener physiologischer Wirkung, kompliziertem molekularem Bau, die in Pflanzen gefunden werden, und mit einigen wenigen Ausnahmen für gewisse Pflanzenfamilien, Gattungen oder Arten charakteristisch sind.

II. Historisches

Während die Kenntnis giftiger und heilkräftiger Pflanzen bei allen Völkern schon in frühester Zeit verbreitet war und Extrakte solcher Pflanzenteile vielfach als Heil- und Zaubermittel, zu Berauschungszwecken, Pfeilgiften und ähnlichem angewendet wurden, kam der Gedanke, daß es ganz bestimmte Substanzen sein müssen, die diese bemerkenswerten Eigenschaften besitzen, erst mit Ende des 18. Jahrhunderts auf. Die Isolierung solcher, für die Wirkung der wichtigsten alkaloidführenden Drogen als wesentlich erkannten Substanzen gelang dann mehreren Apothekern und Ärzten, doch dürften die erhaltenen Präparate keine reinen und einheitlichen Alkaloide gewesen sein.

Als das Geburtsjahr der Alkaloidchemie ist das Jahr 1817 anzusehen. In diesem Jahre charakterisierte der deutsche Apotheker Sertürner das bereits 1805 von ihm isolierte und beschriebene Morphium oder Morphin als eine basische und salzbindende Verbindung, der die wesentliche Wirkung des Opiums zuzuschreiben sei.

Die Opiumsalze von Buchholz (1802), Derosne (1803), Seguin (1804) waren keine einheitlichen Körper. Das Präparat Derosnes enthielt neben Morphin wahrscheinlich in großen Mengen Narcotin, bestand vielleicht ausschließlich aus letzterem. Die alkalische Reaktion seines Präparates war Seguin nicht entgangen; er schob sie aber Verunreinigungen zu. Sertürner dagegen sprach auch schon die Vermutung aus, daß das Morphin Stickstoff enthalte und wies auf seine Verwandtschaft mit dem Ammoniak hin.

Die Arbeit Sertürners verursachte das größte Aufsehen, da es zu jener Zeit ganz unerwartet war in den Pflanzen auf basische Stoffe zu stoßen und, besonders seit den wichtigen Arbeiten Scheeles über die Pflanzensäuren, das Interesse der Chemiker letzteren Verbindungen zugewendet blieb.

Seit dem Jahre 1817 wurden nun in schneller Folge die wichtigsten Alkaloide isoliert und in ihrer Natur erkannt. Die wirksamen Bestandteile der Chinarinde waren schon 1746 von de la Garaye im unreinen Zustand als „wesentliches Chinasalz" dargestellt worden. Es waren offenbar Salze der Chinaalkaloide mit Chinasäure. Von den zahlreichen Forschern, die sich zu Anfang des 18. Jahrhunderts mit den Chinarinden befaßten, ist besonders der portugiesische Arzt Gomez zu nennen, der eine kristallisierte Substanz erhielt, die er Cinchonin nannte. Pelletier und Caventou konnten dann 1820 die basische Natur dieses Körpers zeigen und außerdem feststellen, daß er nicht einheitlich sei und neben

dem Cinchonin noch eine andere Verbindung enthalte, die als Chinin bezeichnet wurde.

Das Emetin, 1817 isoliert, wurde erst 1823, das Atropin 1819 von Runge isoliert, erst 1833 in seiner Alkaloidnatur erkannt.

Flüssige und flüchtige Basen, wie sie 1809 von Vauquelin aus dem Tabak, 1827 von Giesecke aus den Früchten des Schierlings erhalten worden waren, wurden bis 1835 für im wesentlichen aus Ammoniak bestehend angesehen.

Die richtige Erkenntnis der Alkaloide als Ammoniakderivate wurde — noch vor der Entdeckung und Darstellung der organischen Amine durch Würtz (1848) und Hofmann (1850) — von Liebig vermittelt.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der Zeitfolge der Auffindung der wichtigeren Alkaloide.

Morphin . . . . (1805)	1817	Sertürner
Narcotin	1817	Robiquet
Xanthin	1817	Marcet
Strychnin	1818	Pelletier u. Caventou
Piperin	1819	Oerstedt
Brucin	1819	Pelletier u. Caventou
Chinin und Cinchonin . .	1820	Pelletier u. Caventou
Caffeïn	1820	Runge
Sinapin	1825	Henry u. Garot
Corydalin	1826	Wackenroder
Coniin	1827	Giesecke
Nicotin	1828	Posselt u. Reimann
Atropin	1831	Mein
Codeïn	1832	Robiquet
Narceïn	1832	Pelletier
Aconitin	1833	Geiger u. Hesse
Colchicin	1833	Geiger u. Hesse
Thebaïn	1835	Pelletier u. Thiboumery
Harmalin	1841	Göbel
Theobromin	1842	Woskresensky
Papaverin	1848	Merck
Cholin	1851	Babo u. Hirschbrunn
Sparteïn	1851	Stenhouse
Cevadin	1855	Merck
Cocaïn	1860	Niemann
Hydrastin	1862	Perrins
Betaïn	1863	Husemann u. Marmé
Physostigmin	1864	Jobst u. Hesse
Muscarin	1870	Schmiedeberg u. Koppe
Pilocarpin . . .	1874	Hardy

Pelletierin	1877	Tanret
Trigonellin	1885	Jahns
Arginin	1887	E. Schulze u. Steiger
Theophyllin	1888	Kossel
Arecolin	1888	Jahns
Scopolamin	1888	E. Schmidt
Stachydrin	1890	E. Schulze u. v. Planta
Tropacocaïn	1891	Giesel
Mezcalin	1896	Heffter
Histidin	1896	Kossel
Yohimbin	1896	Spiegel
Adrenalin	1901	Takamine.

III. Vorkommen der Alkaloide

Basische Verbindungen dürften sich wohl in allen pflanzlichen und tierischen Organen vorfinden, da diese neben den hochmolekularen Eiweißstoffen, Phosphatiden und Nucleïnkörpern auch die einfachen Bausteine dieser Substanzen enthalten, von denen den Diaminosäuren des Eiweiß, dem Cholin der Phosphatide, den Pyrimidin- und Xanthinbasen der Nucleïnsäuren alkaloidische Natur zugesprochen werden muß.

Jene eigenartigen Verbindungen indessen, die wir als Alkaloide im engeren Sinne bezeichnen, kommen nur in ganz bestimmten Pflanzen oder Pflanzenfamilien vor, ja ihre Gegenwart ist für manche Pflanzen so charakteristisch, daß die Auffindung eines bekannten Alkaloids in einer wenig bekannten Pflanze deren Einreihung in das natürliche System zu erleichtern vermag.

Durch ihren Reichtum an Alkaloiden zeichnen sich besonders aus die Familien der Apocynaceen, Papaveraceen, Papilionaceen, Ranunculaceen, Rubiaceen, Solanaceen. Mehrere alkaloidführende Gattungen sind unter anderen auch bei den Kompositen, die früher für frei von solchen Basen gehalten wurden, festgestellt worden.

In einkeimblätterigen Pflanzen sind bis jetzt nur wenige Alkaloide gefunden worden. Am reichsten erwies sich hier noch die Familie der Lilien (Giftlilien, Melanthaceen).

Von den Gymnospermen sind nur das Taxin und die Ephedrine bekannt geworden. Ebenso wurden nur wenige Alkaloide der kryptogamen Pflanzen beschrieben.

Auffallend ist das Fehlen wahrer Alkaloide in den großen Familien der Labiaten, Orchideen, Rosaceen.

Nur ganz wenige Alkaloide finden sich in Pflanzen verschiedener Familien. Dagegen enthalten alkaloidführende Pflanzen selten ein einziges Alkaloid, wie die Herbstzeitlose (Colchicin), sondern meist eine ganze Anzahl, von denen sich eines oder mehrere, durch ihre Menge und durch ihre hervorragenden physiologischen Eigenschaften als Hauptalkaloide kennzeichnen. Die Nebenalkaloide sind entweder Isomere, Homologe oder Verseifungsprodukte der Hauptbase, sie sind Oxydations- oder Reduktionsprodukte derselben oder sind endlich Verbindungen der gleichen Stammsubstanz mit anderen Komponenten. Die nahe Verwandtschaft dieser Verbindungen zeigt sich in der künstlichen Überführbarkeit ineinander, die in zahlreichen Fällen durchgeführt werden konnte.

Besonders reich an Alkaloiden erwiesen sich gerade die wichtigsten und daher am besten untersuchten Drogen, wie das Opium, die Chinarinden, Cocablätter. Auch in den Tabakblättern, die bis vor kurzem als Träger eines einzigen Alkaloids, des Nicotins angesehen wurden, sind in den letzten Jahren mehrere Nebenbasen gefunden worden.

Das Vermögen, komplizierte basische Verbindungen zu erzeugen, geht nicht parallel mit der höheren Entwicklungsstufe der Pflanzen. Auch niedrig organisierte Pflanzen, wie die Pilze, vermögen mitunter Alkaloide von komplexem molekularen Bau zu bilden (Ergotinin usw.).

In vielen Fällen ist es recht zweifelhaft, ob eine isolierte Base auch tatsächlich als solche in der Pflanze vorkommt oder erst bei der Gewinnung aus andern Verbindungen entsteht. Dies gilt besonders für empfindliche Alkaloide vom Typus der Ester (Arecolin, Colchicin), die selbst bei Operationen, wie sie bei der Darstellung des freien Alkaloids unvermeidlich sind, verseift werden können. Ferner ist man nicht im klaren darüber, ob das Pseudomorphin, welches sich aus dem leicht oxydablen Morphin auf mancherlei Art bilden kann, im Opium bereits vorgebildet ist, ebenso das Atropin in den Solanaceen, das Isocorybulbin in Corydalis und manche andere (s. auch bei Cocaïn). Mit der Annahme, daß gewisse, als Spaltungsprodukte der Hauptalkaloide leicht darstellbare Verbindungen auch in der unveränderten Pflanze vorkommen, gewinnen wir wichtige Anhaltspunkte über den Gang, den die Synthese des Alkaloids in der Pflanze eingeschlagen haben mag. Solche Ausblicke gewähren uns etwa die Auffindung des Pikroaconitins neben Aconitin, das Vorkommen von Hydrocotarnin und Meconin neben Narcotin usw.

Die Alkaloide finden sich in sehr ungleichen Mengen vor. Bei einzelnen Pflanzen ist die Ausbeute an Alkaloiden eine so geringe, daß die Erforschung ihrer Konstitution in manchen Fällen noch nicht in Angriff genommen werden konnte. Erfolgreich waren die Versuche der Auffindung der Konstitution nur bei solchen seltenen Alkaloiden, die als Nebenbasen reichlich vorkommender und wohlbekannter Verbindungen

durch ihre von vornherein angenommene nahe Verwandtschaft zu diesen nur nach wenigen Richtungen hin untersucht werden mußten.

Im Opium ist zuerst Morphin und Narcotin entdeckt worden, deren Menge gegenüber jenen der übrigen Basen stark überwiegt. Man hat aber auch Alkaloide des Opiums nicht nur in ihrer Struktur erkannt, sondern auch solche, die in ganz geringen Mengen vorkommen, wie etwa das Laudanosin, künstlich darzustellen vermocht.

Neben den Alkaloiden findet man in den Pflanzen verschiedenartige Säuren, an welche die Alkaloide wahrscheinlich gebunden sind. Die Isolierung salzartiger Verbindungen gelingt indessen in der Regel nicht und man ist daher über die Art der Bindung der Alkaloide an die übrigen Pflanzenstoffe nur auf Mutmaßungen angewiesen. Für das Vorhandensein von Alkaloidsalzen organischer Säuren spricht in erster Linie der Umstand, daß die Alkaloide in den allermeisten Fällen erst dann durch jene Lösungsmittel, in welchen das freie Alkaloid löslich ist, extrahiert werden können, wenn durch Hinzufügen eines Alkalis die organischen Säuren abgesättigt werden (s. S. 11).

Obzwar die Zahl der Säuren, die in Pflanzen gefunden wurden, nicht hinter jener der Alkaloide zurücksteht, kommt doch nur eine beschränkte Anzahl in Betracht, an welche Alkaloide gebunden angenommen werden. Die meisten dieser Säuren sind für die betreffende Pflanze wenig charakteristisch. So finden sich Äpfelsäure, Tannin, Zitronensäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure in sehr vielen alkaloidführenden Pflanzen. Weniger allgemein verbreitet finden wir Essigsäure (Opium), Propionsäure (Fliegenpilz), Milchsäure (Opium), Rhodanwasserstoffsäure (Sinapin), Phosphorsäure (Steppenraute), Schwefelsäure (Opium); ferner Fumarsäure (Fumariaceen und Papaveraceen), Aconitsäure (Aconitumarten), Chelidonsäure (Chelidonium majus und Veratrum album), Tiglinsäure (Veratrum sabadilla).

Den zuletzt genannten Säuren kann man eine gewisse Spezifität für die betreffenden Pflanzen nicht absprechen; noch mehr gilt dies für die Veratrumsäure in Veratrum sabadilla, für die Meconsäure des Opiums, die Chinasäure der Chinarinden und mehrere noch wenig bekannte Gerbsäuren.

Über den genetischen Zusammenhang zwischen den Basen und den Säuren s. III. Teil.

Die Alkaloide finden sich in allen Pflanzenteilen vor, vornehmlich in jungen Organen, in denen sie sich neu bilden. In allen Teilen von Colchicum, von Conium maculatum, in den Solanaceen usw. findet man Alkaloide.

Von den verschiedenen Pflanzenteilen sind es besonders die Samen und Früchte, die alkaloidhaltig sind. Oft sind es auch die Blätter wie bei Solanaceen, Pilocarpus, Ephedra, dem Tabak, Tee und der Coca. In der

Wurzel findet man Alkaloide bei Hydrastis, Corydalis, Aconitarten, manchen Strychnosarten, beim Granatbaum, der weißen Nießwurz usw. In den Rinden besonders bei den Cinchonaarten, bei verschiedenen Gattungen der Apocynaceen, dem Granatbaum usw. In den Keimblättern bei Lupinus, Ricinus usw. In den Milchröhren bei den Papaveraceen, in den Blüten beim Schierling (Conhydrin), Chrysanthemum; im alten Holz das Berberin in Berberisarten.

IV. Darstellung der Alkaloide

Nachweis. Quantitative Bestimmung

Die Reindarstellung der Alkaloide und besonders die Trennung der einzelnen nebeneinander in der gleichen Pflanze vorkommenden sehr nahe verwandten Basen, die sich auch in analytischer Beziehung recht ähnlich verhalten können, ist oft eine sehr schwierige und nicht immer vollkommen lösbare Aufgabe. Die Methoden, deren man sich zur Gewinnung der Alkaloide bedient, sind von Fall zu Fall verschieden, je nach der Flüchtigkeit, den Löslichkeitsverhältnissen, der mehr oder weniger großen Empfindlichkeit der Alkaloide gegen Hitze, gegen Säuren und Alkalien, je nach der Art und der Menge der in den Drogen sich vorfindenden sonstigen Pflanzenstoffe, die wieder je nach dem Pflanzenteil, aus welchem das Alkaloid gewonnen werden soll, verschieden sein können und damit eine Modifikation des Verfahrens erheischen.

Wohl ausgebildete Methoden der Gewinnung und Isolierung besitzen wir bei den wichtigsten Alkaloiden, die fabrikmäßig gewonnen werden. Diese sind es auch allein, bei denen so große Mengen von Nebenprodukten der wissenschaftlichen Untersuchung zugeführt werden können, daß die Auffindung, Reindarstellung und Charakterisierung auch von solchen Basen ermöglicht ist, welche sich in der Pflanze nur in verschwindend kleinen Mengen, oft nur zu wenig hundertstel oder tausendstel Prozenten vorfinden (Opium). Bei der Untersuchung seltener und in der Pharmazie nicht eingeführter Drogen hinterbleibt meist ein Rest von basischen Verbindungen, aus denen sich noch mitunter Alkaloide abscheiden lassen, deren Einheitlichkeit aber selten mit Sicherheit behauptet werden kann.

Einige allgemeine Gesichtspunkte über die Gewinnung der Gesamtalkaloide einer Pflanze lassen sich immerhin aufstellen:

Flüchtige Alkaloide sind noch am leichtesten und einfachsten zu isolieren. Sie werden gewonnen, indem man das Rohmaterial mit Wasser digeriert und je nach der Empfindlichkeit der Basen diese mit Ätz-

alkalien, Kalk oder Magnesia freimacht und sie hierauf durch Destillation im Wasserdampfstrom abtreibt. Bei Gegenwart sehr leicht flüchtiger Amine, wie Trimethylamin, fängt man das Destillat direkt in Säuren, am besten Salzsäure oder Schwefelsäure auf. Bei minder flüchtigen Basen neutralisiert man nachträglich, nachdem man sich überzeugt hat, daß kein alkalisch reagierendes Destillat mehr übergeht. Mit Vorteil kann man sich hiezu der Oxalsäure bedienen, die oft gut kristallisierende Salze bildet.

Man wird in allen Fällen, auch wenn die Droge erst mit Wasser oder säurehaltigem Wasser ausgezogen wurde und nur der Extrakt zur Destillation gelangte, damit zu rechnen haben, daß auch Ammoniak mit überdestillierte. Dieses entstammt den Eiweißzersetzungsprodukten, vornehmlich dem Asparagin und Glutamin.

Die Trennung der Alkaloidsalze von den Ammoniumsalzen geschieht meist mittels absolutem Alkohol oder einem Gemisch von Alkohol und Äther. Das so erhaltene Rohsalz wird mittels Alkali wieder zerlegt und die frei gewordene Base mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird dann durch Schütteln mit festem Kaliumhydroxyd oder geglühter Pottasche entwässert, hierauf der Äther verdunstet und die Base unter vermindertem Druck oder im Wasserstoffstrom destilliert. Sind mehrere flüchtige Basen vorhanden, so werden sie sich durch fraktionierte Destillation trennen lassen, falls nicht eine genügende Trennung schon vorher, etwa durch die verschiedene Löslichkeit der Salze im Gemisch der Rohsalze erzielt worden ist. In einigen Fällen empfiehlt es sich, in die wasserfreie ätherische Lösung trockenes Salzsäuregas einzuleiten. Die in Äther unlöslichen und daher ausfallenden Chlorhydrate der Basen werden so bisweilen in ganz reinem Zustande gewonnen.

Bei nicht flüchtigen Basen ist die Methode der Darstellung eine weniger einfache. Sie erfolgt entweder mit Wasser allein oder mit wässerigem Alkohol, mit stark verdünnten Säuren, eventuell auch mit schwach angesäuertem, wässerigem Alkohol. Bei säureempfindlichen Alkaloiden (Aconitin, Colchicin) verwendet man mit Vorteil an Stelle von Mineralsäuren Weinsäure oder Oxalsäure. Sodann werden aus dem Extrakt vermittels eines geeigneten Alkalis die Basen in Freiheit gesetzt und mit Äther, Chloroform usw. aufgenommen.

Man kann aber auch so verfahren, daß man das fein verteilte Rohmaterial direkt mit einem milden Alkali, wie Kalkmilch oder Barytwasser, befeuchtet, dann unter Vermeidung höherer Temperatur trocknet und sodann extrahiert. Als Extraktionsmittel kommen die bekannten organischen Lösungsmittel in Betracht: Alkohol, Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Amylalkohol, Aceton, Benzol, Petroläther u. a. Sehr allgemein verwendbar sind besonders Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; sie sind aber nicht immer ohne Einwirkung auf die Basen.

Die freigemachten Basen werden mit säurehaltigem Wasser aufgenommen und die beim Eindampfen der Lösung erhaltenen Salze durch Umkristallisation gereinigt. Sodann werden die Basen durch Alkali wieder abgeschieden. Die Verwendung des richtigen Alkalis ist von Wichtigkeit. Manche Alkaloide lösen sich in Ätzalkalien, werden erst durch deren Carbonate gefällt, einzelne, wie Chinin, lösen sich in Ammoniak usw. Es kann daher durch zweckmäßige Anwendung verschiedener Alkalien bereits auf dieser Stufe oftmals eine weitgehende Trennung der Alkaloide erzielt werden.

In einigen wenigen Fällen gelingt die Extraktion von Alkaloiden mit indifferenten Lösungsmitteln auch ohne vorhergehende Behandlung mit Alkalien. So können Aconitin, Aspidospermin, Atropin, Colchicin, Hydrastin, Narcotin, Ricinin, Veratrin und die Angosturaalkaloide direkt mit Äther bezw. Chloroform wenigstens zum Teil aus den Drogen extrahiert werden. Ob man aber aus dieser direkten Extraktionsfähigkeit auf das Vorkommen dieser Basen in freier Form schließen darf, ist zu bezweifeln; es ist eher anzunehmen, daß beim Behandeln mit den Lösungsmitteln die wenig beständigen Salze dieser Basen gespalten werden. Tatsächlich kann es sich hier nur um wenig beständige Verbindungen handeln, da einerseits die Pflanzensäuren ganz allgemein nur wenig dissoziiert, also schwache Säuren sind, und anderseits auch die genannten Alkaloide als esterartige Verbindungen, beziehungsweise Alkamincarbonsäuren (Narcotin, Hydrastin), den Charakter von schwachen Basen aufweisen.

Bei der Extraktion mit organischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Ätzalkalien hat man wieder zu berücksichtigen, daß gewisse Alkaloide unter diesen Umständen Alkalisalze bilden, die z. B. von Äther nicht aufgenommen werden (Morphin).

Zur Reinigung der Alkaloide bedient man sich der Behandlung ihrer Lösungen mit Tierkohle, die aber nicht nur auf die Verunreinigungen adsorbierend wirkt, sondern auch manche Alkaloide selbst hartnäckig zurückhält, weshalb in jedem Falle die Tierkohle nach der Verwendung mit säurehaltigem Wasser ausgewaschen werden muß. Auch das ausfallende Bleisulfid ist als Reinigungsmittel unter der gleichen Einschränkung zu empfehlen. Die wässerigen Pflanzenauszüge werden mit Bleiacetat gefällt, wonach die Alkaloide in Form von Acetaten, befreit von Eiweiß, Gerbstoffen, den meisten organischen Säuren usw., sich im Filtrate vorfinden. Das Blei wird mit Schwefelwasserstoff gefällt, der Niederschlag von Bleisulfid gut ausgewaschen, worauf man oft direkt zu klaren Salzlösungen gelangt, die durch Alkali zerlegt werden.

Ferner dient zur Reinigung öfteres Umkristallisieren der Rohsalze, Freimachen der Basen und Wiederaufnahme in verschiedenen Lösungsmitteln oder verdünnten Säuren.

Als wichtigstes Mittel aber, sowohl zur Reindarstellung der Gesamtalkaloide, wie auch zu ihrer Trennung, ist die Fällung mit geeigneten Reagentien anzusehen (s. S. 14).

Besonders geeignet erwiesen sich Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und Silicowolframsäure. Sie fällen die Alkaloide nahezu quantitativ aus. Die Niederschläge sind in angesäuertem Wasser kaum löslich und können daher meist gut ausgewaschen werden. Besonders der Silicowolframsäure dürfte noch ein weites Anwendungsgebiet beschieden sein, da sie weder Eiweißkörper noch Bitterstoffe fällt, mit Alkaloiden dagegen schwer lösliche und wohl definierte Salze bildet. Die Wiedergewinnung der Alkaloide aus diesen Niederschlägen mit Silicowolframsäure erfolgt z. B. beim Strychnin und Caffeïn durch Behandeln mit Ammoniak. Die Niederschläge mit Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure werden am besten mit überschüssigem Barytwasser zerlegt, hierauf in das vom gut ausgewaschenen und abgepreßten Niederschlag getrennte Filtrat Kohlensäure eingeleitet und vom Baryumcarbonat abfiltriert.

Vielfach verwendet wird auch das sogenannte Mayersche Reagens, welches sich von den eben genannten Säuren dadurch auszeichnet, daß es nicht wie diese auch mit Ammoniumsalzen Niederschläge bildet. Die Zerlegung der Fällungen erfolgt ebenfalls mit Erdalkalihydroxyden bezw. deren Carbonaten oder nach Guareschi mittels alkalischer Zinnoxydullösung, wobei das Quecksilber metallisch abgeschieden wird und die Alkaloide mit Äther oder Chloroform aufgenommen werden können. Man kann aber auch mit Schwefelwasserstoff zerlegen und die zurückgebliebenen Jodhydrate mittels Bleiacetat oder Silberchlorid in Acetate bezw. Chloride überführen.

In seinen Untersuchungen über Trigonellin, die Arecaalkaloide und Stachydrin verwendete Jahns vorzugsweise Kaliumwismutjodid, welches die Basen nahezu quantitativ fällt. Die Zerlegung geschieht dann meist durch Behandeln mit Silbercarbonat, bis keine Jodreaktion mehr auftritt, und Entfernung der letzten Spuren von Silber durch Schwefelwasserstoff.

Von allgemeinen und gut verwendbaren Fällungsmitteln kommt dann noch die Gerbsäure in Betracht. Die Fällungen werden entweder durch Alkali oder besser durch die Hydroxyde von Blei, Zink oder Magnesium zerlegt, und die freigemachten Basen aus der eingetrockneten Masse extrahiert oder aus dem Filtrat der Tannin-Metallsalzfällung gewonnen. Die übrigen Fällungsmittel dienen vornehmlich zur Trennung der Alkaloide in speziellen Fällen. Die Platin- und Golddoppelsalze zeichnen sich oft durch die ungleiche Löslichkeit und durch charakteristische Formen der Kristalle aus, was in solchen Fällen eine Trennung und Unterscheidung mehrerer Basen in einem Gemisch ermöglicht. Diese Fällungen, sowie jene mit Sublimatlösung werden durch Behandeln mit

Schwefelwasserstoff zersetzt. Die Fällungen mit Pikrin- und Pikrolonsäure werden zerlegt durch Ansäuern der Lösung und Ausziehen des Fällungsmittels mit Äther.

In wie verschiedener Weise die Trennung der Alkaloide, über die wir nur wenige Hinweise geben konnten, stattfinden kann, mag am Beispiel des Strychnins und Brucins gezeigt werden. Sie kann erfolgen mittels Ferrocyankalium oder Kaliumchromat in essigsaurer Lösung, wobei nur Strychnin gefällt wird, mit Chlorwasser, welches Strychnin unverändert läßt, während Brucin zu einer roten Flüssigkeit gelöst wird, durch Einwirkung von Salpetersäure, welche Brucin viel stärker angreift, *durch Behandeln mit absolutem Alkohol, in welchem Brucin viel leichter* löslich ist.

Eine Trennungs- und Unterscheidungsmethode der wichtigern, nicht flüchtigen Alkaloide, die im wesentlichen auf ihrem Verhalten gegen Alkalien beruht, hat Fresenius angegeben:

Erhält man beim Zufügen von Kali- oder Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, Verdünnen der Lösung und Stehenlassen, keinen Niederschlag, so deutet dies bei Gegenwart von durch Alkaloidfällungsmitteln angezeigten Basen auf Atropin, welches nur aus konzentrierten Lösungen durch Lauge gefällt wird. Löst sich ein entstehender Niederschlag im Überschuß der Lauge auf, so kann Morphin oder Cocaïn vorhanden sein.

Durch Ätzalkalien werden gefällt, im Überschuß nicht gelöst, auch durch Bicarbonat fällbar: Brucin, Strychnin, Veratrin. Ebenso durch Ätzalkali gefällt, im Überschuß unlöslich, aber nicht fällbar durch Bicarbonat aus saurer Lösung: Chinin, Cinchonin, Narcotin.

Näheres siehe Fresenius: Anleitung zur qualit. chem. Analyse. 16. Aufl.

Handelt es sich darum im physiologischen Experiment zur Untersuchung des Verhaltens eines Alkaloids im Tierkörper, dieses oder dessen Umwandlungsprodukte aus dem Harn, den Fäces oder aus dem getöteten Tier wieder zu gewinnen, so wird man einen Weg einschlagen, der sich aus der Kenntnis des angewandten Alkaloids, bezw. den mutmaßlichen Umwandlungsprodukten, die übrigens keinen Alkaloidcharakter mehr haben müssen, von vornherein ergibt.

Weit schwieriger liegen die Verhältnisse beim gerichtlich-chemischen Nachweis von Alkaloiden in Leichenteilen bei Vergiftungsfällen. Sehr verwendbar haben sich zu diesem Zwecke die Methoden erwiesen, die ursprünglich von Stas (1850) und Dragendorff (1872) angegeben wurden.

Für den Nachweis von Ptomaïnen sind besonders die Untersuchungen von Brieger (1885) richtungsgebend geworden.

Zur Kritik der Methoden siehe Kippenberger: Ztsch. anal. Ch. 42, 704.

Siehe ferner:

Gadamer: Lehrbuch der chem. Toxikol. u. Anleit. zur Ausmittelung der Gifte. 1909.

Autenrieth: Die Auffindung der Gifte und stark wirkenden Arzneistoffe. 4. Aufl. 1909.

Baumert: Der Nachweis von Giften usw. 2. Aufl. 1907.

Otto: Anleit. zur Ausmittl. der Gifte. 7. Aufl. 1894.

Dragendorff: Die gerichtl.-chem. Ermittlung von Giften usw. 4. Aufl. 1895.

Alkaloidreagentien

a) Fällungsmittel

Platinchlorid, Platinchlorwasserstoffsäure, H_2PtCl_6, gibt meist gut kristallisierende, hellgelb bis dunkelorange gefärbte Fällungen, oft erst auf Zusatz von Alkohol. In Salzsäure oft leichter löslich als in Wasser.

Goldchlorid, $HAuCl_4$, goldgelbe, meist gut kristallisierbare, oft anfänglich ölige Fällungen, oft nur in sehr konzentrierter Lösung entstehend.

Quecksilberchlorid, Sublimat, $HgCl_2$, weiße, kleinkristallinische Fällungen.

Kaliumquecksilberjodid, gewöhnlich Mayers Reagens genannt, nach F. Mayer (1865). Auch nach Valser, ferner nach Böhm, Brücke, Carpene, Cossa, Delfs, Grove, Masin, v. Planta, Tanret, Toulet, de Vrij, Winkler bezeichnet. Allgemeines Fällungsmittel; gibt weiße bis gelblichweiße Niederschläge, die in Wasser und verdünnter Salzsäure nicht löslich sind.

Kaliumcadmiumjodid, Marmés Reagens (Lepage, Verven), gibt ähnliche Fällungen.

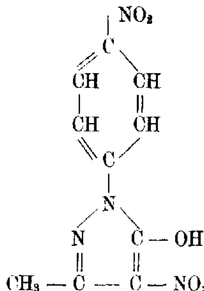
Kaliumwismutjodid, Dragendorffs oder Krauts Reagens. Gelbe oder orangerote bis rubinrote Fällungen, die oft kristallinisch werden. Besonders empfindlich für Cytisin. Nicht gefällt werden: Narceïn, Solanin, Veratrin. Treshs Reagens aus Wismutcitrat, Ammoniak und Jodkalium ist eine Modifikation. Manginis Reagens ist eine Lösung von Jodkalium und Jodwismut in konzentrierter Salzsäure.

Jodjodkalium, meist Wagners oder Bouchardats Reagens genannt (Hilger, Kippenberger), erzeugt sehr dunkle, kristallinische oder flockige Niederschläge. Ähnlich verhält sich Brombromkalium.

Jodjodwasserstoffsäure, Selmis Reagens. Eine Lösung von Jod und Jodwasserstoffsäure in Schwefelsäure ist Jörgensens Reagens.

Pikrinsäure, $C_6H_2OH(NO_2)_3$ (Kemp 1841, Hager 1869, Esbach, Flückiger). Gelbe, oft kristallinische Fällungen. In vielen Fällen sehr empfindlich. Nicht gefällt werden wenig konzentrierte Lösungen von Aconitin, Atropin, Morphin.

Pikrolonsäure, 1 — p — Nitrophenyl — 3 — methyl — 4 — nitro — 5 — pyrazolon:



Von Knorr und Bertram 1892 dargestellt, ist diese Verbindung als einzige unter den zahlreichen Nitroverbindungen, die als Ersatz der Pikrinsäure vorgeschlagen wurden, heute in allgemeiner Verwendung.

Sie bildet gut kristallisierende, schwer lösliche Salze von gelber bis roter Farbe. Besonders charakteristisch sind die Verbindungen mit Coniin, Morphin und Strychnin.

Gerbsäure, Tannin (Henry). Allgemeines Fällungsmittel. Amorphe farblose Niederschläge.

Phosphormolybdänsäure, Sonnenscheins Reagens (1857), (de Vrij) und

Phosphorwolframsäure, Scheiblers Reagens (1860), fällen beinahe alle Alkaloide. Die Fällungen sind oft quantitativ. Die Reaktion mit Phosphorwolframsäure ist ungemein empfindlich, besonders für Chinin und Strychnin. Sie gibt meist weiße, kleinkristallinische, zuweilen gallertartige allmählich kristallinisch werdende Niederschläge, die in verdünnten Säuren unlöslich sind.

Phosphorantimonsäure (Fr. Schulze), gibt weiße Niederschläge, mit Brucin rosenrot; sehr empfindlich für Atropin.

Siliciumwolframsäure (Bertrand, Godeffroy, Laubenheimer), gibt unlösliche Niederschläge; in vielen Fällen sehr empfindlich.

Fällungsmittel von weniger allgemeiner Anwendbarkeit sind:

Natriumsalicylat, weiße Fällung, z. B. Thebaïn.

Schwefelcyankalium, KCNS (Artus, Gmelin, Henry), kristallinische oder amorphe Niederschläge, z. B. Codeïn. Von Skey zusammen mit Metallsalzen angewendet.

Ferrocyankalium, $K_4Fe(CN)_6$, gibt in saurer Lösung mit vielen Alkaloiden schwer lösliche Fällungen (Fischer). Strychnin fällt quantitativ, Brucin wird nicht gefällt (Beckurts).

Kaliumbichromat, $K_2Cr_2O_7$ (André), kristallinische Niederschläge: Brucin, Chinin, Cocaïn, Codeïn, Strychnin usw.

Kaliumpermanganat, $KMnO_4$, in zehntelnormaler Lösung nach Beckurts, fällt kristallinisch: Cocaïn, Narceïn, Narcotin, Papaverin. Morphin gibt einen weißen Niederschlag von Pseudomorphin.

Wichtiger ist Permanganat zum Nachweis ungesättigter Bindungen (Baeyer), für Alkaloide besonders in schwach schwefelsaurer Lösung (Willstätter). So entfärben von den Chinaalkaloiden Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin, Cinchonamin, Cupreïn die Permanganatlösung sofort, nicht aber die gesättigten Verbindungen Hydrochinin, Hydrochinidin, Cinchotin, Cinchamidin usw.

Kaliumplatincyanür, $K_2Pt(CN)_4$ (Delfs, Schwarzenbach), fällt *mehrere Alkaloide wie Cinchonin, Brucin.*

Zinnchlorür *in salzsaurer Lösung (Godeffroy), gibt kristallinische* Niederschläge mit: Aconitin, Atropin, Brucin, Chinin, Cinchonin, Codeïn, Morphin, Veratrin u. a.

Eisenchlorid und Salzsäure (Godeffroy, Scholtz), gelbrote Niederschläge mit Aconitin, Piperin, Strychnin, Veratrin und vielen anderen. Keine Niederschläge geben: Caffeïn, Coniin, Morphin, Theobromin. Die Niederschläge sind in Wasser, Alkohol und verdünnten Säuren löslich. Ähnliche Fällungen gibt auch Antimonchlorid (Godeffroy).

Chlorwasser gibt Fällungen z. B. mit Coniin.

Bromwasser (Bloxam), gibt mit verschiedenen Alkaloiden charakteristische Fällungen oder Färbungen.

Weitere Fällungsmittel sind: Natriumsulfantimoniat oder Schlippesches Salz, Na_3SbS_4 (Palm); Natriumsulfarseniat, Na_3AsS_4; Nitroprussidnatrium, $Na_2Fe(CN)_5NO$, (Dary) u. a.

Mit Metallsalzen geben die starken Basen wie Coniin, Nicotin usw. gleich dem Ammoniak Fällungen der Hydroxyde.

b) Farbenreagentien

Schwefelsäure, konzentriert, löst die Alkaloide mit mehr oder weniger charakteristischer Färbung auf.

Salpetersäure, spez. Gew. 1,4. Charakteristische Färbungen. Beim Eindampfen mit konzentrierter Salpetersäure und Befeuchten mit alkoholischer Kalilauge (Vitalis Reaktion) geben Atropin, Cocaïn, Colchicin, Strychnin, Yohimbin usw. violette Färbungen. Brucin in konzentrierter Schwefelsäure gelöst, gibt mit Salpetersäure, nicht aber mit salpetriger Säure, eine intensive Rotfärbung (Lunge-Lwoff). Die Reaktion ist zum Nachweis sehr geringer Mengen von Salpetersäure, in Trinkwässern

etwa, sehr brauchbar. Nach Nicholson ist die Färbung noch bemerkbar bei einer Salpetersäurekonzentration von 1 : 10 000 000.

Erdmanns Reagens ist konzentrierte Schwefelsäure mit wenig Salpetersäure; wird sehr viel verwendet.

Ebenso erhält man charakteristische Färbungen mit Schwefelsäure und wenig Kaliumnitrit (Arnold-Vitali), Schwefelsäure mit wenig Kaliumpermanganat (Wenzells Reagens).

Molybdänschwefelsäure, Fröhdes Reagens (Buckingham, Loof), besonders empfindlich und charakteristisch für Morphin (blauviolett) und Hydrastin (olivengrün).

Vanadinschwefelsäure, Mandelins Reagens (Johannson, Kundrát), besonders geeignet zum Nachweis von Strychnin *(von blau nach rot), Hydrastin (rot).*

Formaldehydschwefelsäure, Marquis' Reagens (Kentmann, Kobert, Linke), zum Nachweis von Morphin und seinen Derivaten.

Perhydrol (Wasserstoffsuperoxyd, 30 %-ig, Merck) und Schwefelsäure färben Chinin intensiv gelb, Nicotin dunkelbraun, Strychnin purpurrot.

Ammoniumpersulfat $(NH_4)_2S_2O_8$, und Schwefelsäure (Orlow-Horst).

Kaliumbichromat, $K_2Cr_2O_7$, und Schwefelsäure, Luchinis Reagens (Hamlin).

Perchlorsäure, $HClO_4$, in etwa 20 %-iger Lösung, Fraudes Reagens. Aspidospermin wird rot, Brucin weinrot, Strychnin gelbrot gefärbt.

Ceroxyduloxyd, Ce_2O_3, und konzentrierte Schwefelsäure (Sonnenschein) färbt Atropin gelb, ebenso Brucin, Chinin, Cocaïn, Morphin usw., Strychnin blau, dann kirschrot.

Eisenchlorid, $FeCl_3$, färbt Morphin in neutraler Lösung schön blau, während Codeïn nicht gefärbt wird. Charakteristische Färbungen geben z. B. auch Colchicin und Cytisin.

Phosphorsäure, H_3PO_4 (Arnold) gibt beim Eindampfen charakteristische Färbungen mit: Aconitin (violett), Coniin (grün), Nicotin (orange).

Chlorwasser und **Ammoniak** färben Narceïn blutrot. Sehr charakteristisch ist die sogenannte Thalleiochinreaktion für Chinin (und Cupreïn, Chinidin, nicht aber für Cinchonin). Man erhält mit diesen Reagentien eine smaragdgrüne Lösung, die auf Zusatz einer Säure blau, dann violett gefärbt wird. Durch Ammoniak wird die grüne Farbe wieder hergestellt (Brandes). Noch empfindlicher kann die Reaktion gemacht werden bei Anwendung von Brom an Stelle des Chlors (Flückiger).

So kann Chinin noch in einer Verdünnung von 1 : 20 000 nachgewiesen werden.

Kaliumchlorat und Salzsäure (Bloxam), Kaliumchromat (Mezger), Benzaldehyd mit Alkokol und Schwefelsäure (Melzer), Selenschwefelsäure (Schmiedeberg), selenige Säure in konzentrierter Schwefelsäure (Mecke, Schlagdenhauffen, da Silva), Zucker mit Schwefelsäure (Robin, Schneider), geschmolzenes Zinkchlorid und konzentrierte Salzsäure (Czumpelitz, Jorissen), sowie andere Reagentien geben mit gewissen Alkaloiden charakteristische Färbungen.

Manche Reaktionen sind nur einem einzigen oder ganz wenigen Alkaloiden eigen. So gibt Nicotin mit Jod in ätherischer Lösung eine charakteristische Kristallisation von roten Nadeln eines Perjodids (Roussinsche Kristalle). Millons Reagens, eine salpetrige Säure enthaltende Lösung von Quecksilbernitrat, färbt Eiweißkörper in der Siedehitze rot. Die Reaktion ist bedingt durch die Gegenwart von Phenolen (Tyrosin). Die gleiche Reaktion geben daher auch Basen, wie das Hordenin, das p-Oxyphenyläthylamin usw.

Die bis jetzt besprochenen allgemeinen Reaktionen, denen sich eine Unzahl von Modifikationen sowie viele andere spezielle Nachweismethoden einzelner Alkaloide anschließen könnten, beruhen einerseits auf der Bildung schwerlöslicher Doppelsalze, anderseits auf Farbenveränderungen, deren chemische Ursachen uns nicht näher bekannt sind.

Zur Erkennung einzelner Alkaloide können aber auch solche einfache, leicht zu deutende chemische Operationen herbeigezogen werden, die sinnfällige und dadurch leicht erkennbare Produkte liefern. So erhält man beim Erhitzen von Cocaïn mit konz. Schwefelsäure oder mit konz. Salpetersäure und Zufügen von alkoholischer Lauge zur trockenen Substanz, den angenehm, pfefferminzartigen Geruch des Benzoësäureesters (da Silva).

An ihrem Geruche können einige Alkaloide direkt erkannt werden, wie das Nicotin, Cuskhygrin usw. Ferner können Fluorescenzerscheinungen, der Grad ihrer optischen Aktivität, besonders aber ihr physiologisches Verhalten zur Erkennung der Alkaloide dienen.

Für das wichtige Atropin sind wenig charakteristische Reaktionen bekannt. Dagegen ist es ausgezeichnet durch die Fähigkeit auch in ganz verdünnten Lösungen Pupillenvergrößerung hervorzurufen.

Beim Erhitzen des Atropins mit konzentrierter Schwefelsäure tritt Geruch nach Orangenblüten auf. Bei Zusatz von Kaliumbichromat- oder Ammoniummolybdatkriställchen entwickelt sich sodann ein Geruch, der an jenen der Blüten der Spiraea ulmaria erinnert; beim weiteren Erwärmen ähnelt der Geruch mehr dem Bittermandelöl.

Strychnin bewirkt schon in kleinsten Dosen an Versuchstieren tetanische Erscheinungen; Curarin ist dadurch ausgezeichnet, daß es in kleinsten Mengen schon lähmend wirkt.

Ferner können zum Nachweis und der Unterscheidung der Alkaloide die Kristallform ihrer Salze und deren Löslichkeit, sowie die Löslichkeit und andere physikalische Eigenschaften der Alkaloide selbst herangezogen werden.

Die quantitative Bestimmung der Alkaloide erfolgt entweder auf gravimetrischem Wege durch Wägung der Alkaloide selbst oder deren Verbindungen von bekannter Zusammensetzung und ist dann im wesentlichen mit der Methode der Isolierung des betreffenden Alkaloids identisch.

Oder sie erfolgt auf maßanalytischem Wege, im allgemeinen in der Weise, daß das Alkaloid aus seinen Salzen vermittels eines Alkalis freigemacht und von einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel aufgenommen wird. Hierauf wird es mit $^1/_{10}$- oder $^1/_{100}$-normaler Salzsäure geschüttelt und der Überschuß der Säure unter Anwendung eines geeigneten Indikators mittels $^1/_{10}$- oder $^1/_{100}$-normaler Lauge zurücktitriert.

Diese ursprünglich von Schlössing (1847) angegebene Methode ist nicht immer anwendbar, da der Farbenumschlag bei gefärbten Lösungen nicht verfolgt werden kann, in vielen Fällen auch bei farblosen Lösungen sehr unscharf ist, besonders wenn es sich um schwache Basen handelt.

Für die meisten Zwecke genügt es, wenn eine durch empirische Methoden gefundene Wertbestimmung des betreffenden Rohmaterials ausgeführt wird.

Von den zahlreichen Vorschlägen zur exakten Bestimmung der Alkaloide seien die beiden folgenden erwähnt, bei denen das Prinzip der quantitativen Fällung mit jenem der titrimetischen Bestimmung verbunden ist.

Nach Gordin (B. B. **32**, 2871) wird die freie Base in überschüssiger $^1/_{20}$-normaler Salzsäure gelöst und hierauf mit einem neutral reagierenden und nahezu quantitative Fällungen gebenden Reagens, wofür sich besonders Wagners (Jodjodkalium) oder Mayers (Quecksilberjodidjodkalium) Reagens eignet, gefällt. Da in den Niederschlag eine dem Alkaloid äquivalente Menge Säure mit hineingegangen ist, kann nunmehr im Filtrat der Fällung durch Rücktitration mit $^1/_{20}$-normaler Kalilauge auf die Menge der ursprünglich vorhanden gewesenen Base geschlossen werden.

Auf diesem Wege sollen sich genau bestimmen lassen: Atropin, Caffeïn, Cocaïn, Hydrastin, Morphin, Strychnin. Nicht bestimmbar waren: Berberin und Colchicin. Die Brauchbarkeit dieser Methode erscheint uns sehr fraglich.

(Siehe auch Kippenberger: Ztschr. anal. Ch. **42**, 101.)

Die zweite Methode, die wir hier anführen, bedient sich ebenfalls des Mayerschen Reagens. Die direkte Titration mit Kaliumquecksilberjodid läßt sich nicht ohne größere Fehlerquellen ausführen, da die Menge

des verbrauchten Reagens mit der Konzentration der Lösung sich ändert. Genauere Resultate, als sie frühere Versuche brachten, erhielt Heikel (Ch. Z. **32**, 1149) bei Anwendung eines großen Überschusses des Reagens, Überführung des im Filtrat vorhandenen Quecksilberdoppelsalzes mittels eingestellter Cyankaliumlösung in undissociiertes Quecksilbercyanid und Rücktitration des überschüssigen Cyankaliums mit Silbernitrat.

V. Allgemeine Eigenschaften der Alkaloide

Weitaus die größte Zahl der Alkaloide ist in kristallisierter Form erhalten worden. Einige sind amorph oder konnten noch nicht zur Kristallisation gebracht werden, so das Achilleïn, Artarin, Belladonnin, Buxin, Curarin, Emetin, Hydroergotinin, Mandragorin, Nandinin, Nupharin, Paricin, Taxin, Truxillin, Veratridin, mehrere Alkaloide der Rinden von Apocynaceen u. a.

Flüssig sind: Arecolin, Coniin, Methylconiin, γ-Coniceïn, Cuskhygrin, Daucin, Hygrin, Lobelin, Nicotin, Nicoteïn, Nicotimin, Pelletierin, Methylpelletierin, Sparteïn.

Außerdem eine Reihe einfacher Basen, wie Pyrrolidin, Phenyläthylamin, Putrescin, Cadaverin usw.

Gasförmig sind bei gewöhnlicher Temperatur von den behandelten Verbindungen nur einige wenige sauerstoffreie einfache Amine, wie Methylamin, Trimethylamin.

Sauerstoffreie Alkaloide sind meist flüssig. Ausnahmen bilden die folgenden, fest und kristalliert erhaltenen:

Adenin	$C_5H_5N_5 + 3\ H_2O$
Aribin	$C_{23}H_{20}N_4 + 8\ H_2O$
Calycanthin	$C_{11}H_{14}N_2 + \frac{1}{2}\ H_2O$
Conessin (Wrightin)	$C_{24}H_{40}N_2$
Hymenodictin	$C_{23}H_{40}N_2$

Die festen Alkaloide schmelzen meist unter Zersetzung. Die flüssigen sind meist unzersetzt flüchtig. Im Vakuum oder Wasserstoffstrom lassen sich verflüchtigen: Cinchonin, Lupinin, Strychnin; bei gewöhnlichem Druck auch Caffeïn, Conhydrin, Damascenin, Ephedrin, Pseudopelletierin u. a.

Mit Wasserdämpfen sind unter anderen flüchtig die beiden charakteristisch riechenden Basen: Indol und Lupinin.

Sublimierbar sind: Atropin bei vorsichtigem Erhitzen, ferner Aconitin, Aribin, Brucin, Caffeïn, Cinchonin, Codeïn, Conhydrin, Cytisin,

Harmin, Hordenin, Morphin, Narcotin, Solanin, Strychnin, Thebaïn, Theobromin, Veratrin.

Von den hochmolekularen Alkaloiden lösen sich nur wenige in Wasser. Die einfachen Basen, wie Cholin, die „Betaïne", Muscarin, Arecolin, Guvacin, Mezcalin usw. lösen sich leicht. Von den flüssigen lösen sich Coniin, γ-Coniceïn und Sparteïn nur wenig in Wasser.

In heißem Wasser weniger löslich als im kalten sind: Colchicin, Coniin, Lupanin.

Von höher molekularen Alkaloiden sind löslich: Curarin, Cytisin, Hyoscyamin, Lupinin, Pilocarpin, Veratridin u. a.

Einzelne, wie Berberin und Theophyllin lösen sich leicht, aber nur in kochendem Wasser.

Die allgemeinsten Lösungsmittel für Alkaloide sind Alkohol, dann Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; weniger allgemein anwendbar sind Aceton, Äther, Benzol, Ligroin, Essigäther.

Viele lösen sich auch in Amylalkohol, manche in Glycerin, in fetten Ölen.

Die Löslichkeit hängt oft sehr von dem Zustand ab, in welchem die Base sich befindet, ob sie vor längerer Zeit oder eben erst aus ihren Salzen frei gemacht worden ist.

Das Kristallwasser verlieren manche Alkaloide, wie Colchicin, erst bei Temperaturen, die weit über 100° liegen. Auch die Betaïne sind schwer vollständig zu entwässern.

Einige Alkaloide nehmen auch aus organischen Lösungsmitteln mehrere Moleküle desselben in ihre Kristallform auf. So bilden Colchicin, Berberin und Dehydrocorydalin kristallisierte Verbindungen mit Chloroform, die beiden letzteren auch mit Aceton. Eine Reihe von Alkaloiden kristallisiert mit Alkohol.

Im allgemeinen sind die Alkaloide farblos. Gelb gefärbt sind: Berberin und seine Salze, die Salze von Jateorrhizin, Columbamin, Palmatin, Artarin, Dehydrocorydalin, Chelerythrin, Harmalin, Xanthalin; erner Colchicin, Dioscorin, Corybulbin. Braunrot gefärbt sind Achilleïn und Artarin. Sanguinarin bildet rote Salze. Bulbocapnin löst sich mit grüner Farbe in Alkalien.

Zahlreiche Alkaloide zeichnen sich durch Fluorescenzerscheinungen aus.

Ganz besonders starke Fluorescenz zeigen Chininsalze, in erster Linie das Sulfat und das Sulfatperjodid, der sogenannte Herapatit, erhalten durch Behandeln von Chininsulfatlösungen mit Jod oder besser vermittels des Jörgensenschen Reagens (s. S. 14). Der Herapatit vermag das Licht fünfmal so stark zu polarisieren als der Turmalin.

Cocaïn und Tropacocaïn zeigen so charakteristische Fluorescenzfärbungen, daß diese Eigenschaft als empfindliche Reaktion zum Nachweis dieser Verbindungen herangezogen werden kann.

Blaue Fluorescenz zeigen außer Chinin das Abrotin, Alstonin, Damascenin, Harmalin und Harmin; violette die Salze von Chelerythrin, Ergotinin, Sanguinarin.

Durch ein starkes Phosphorescenzlicht (Triboluminiscenz), welches beim Reiben oder Pressen der Kristalle auftritt, zeichnen sich mehrere Alkaloide aus (s. bei Chelidonin). In geringerem Maße wurde diese Eigenschaft bei der Mehrzahl der Alkaloide angetroffen (Tschugaeff). Optische Antipoden zeigen gleiche Triboluminiscenz, dagegen tritt sie nicht auf bei der racemischen Form der gleichen Verbindung (Andreocci).

Weitaus die meisten Alkaloide besitzen optisches Drehungsvermögen (Bouchardat und Laurent 1845). Von den optisch aktiven sind die Mehrzahl linksdrehend. Rechtsdrehend sind: Aconitin, Bulbocapnin, Cinchonin, Cinchotin, Chinamin und andere Chinabasen, Corydalin, Corybulbin, Coniin, Laudanosin, Pilocarpin, Pelletierin usw.

Der Wert der Drehung ändert sich mit der Konzentration und dem Lösungsmittel. In saurer Lösung ändern mehrere Alkaloide die Drehungsrichtung.

Atisin, Hydrastin, Narcotin und Nicotin drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, in saurer Lösung nach rechts.

Aconitin und Pelletierin sind rechtsdrehend, ihre Salze linksdrehend.

Aricin ist in neutraler Lösung linksdrehend, in salzsaurer inaktiv.

Durch andauerndes Erhitzen für sich, in indifferenten Lösungsmitteln, durch Einwirkung von Säuren oder Alkalien findet mitunter Racemisierung statt (Hyoscyamin, Nicotin, Pelletierin usw.).

Optisch inaktiv sind mehrere Alkaloide, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, wie Arecolin, Berberin, Betaïn, γ-Coniceïn, Narceïn, Papaverin, Piperin. Ferner die Purinbasen, Harmalin, Emetin, Protopin, Ricinin, Sanguinarin, Veratrin.

Atropin, Lupanin, synthetisch erhaltene Racemverbindungen, wie jene des Coniin, Nicotin, Laudanosin usw., konnten in die aktiven Formen zerlegt werden.

Cuskhygrin und Pseudopelletierin enthalten je zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. sind aber inaktiv, da infolge des symmetrischen Baues des Moleküls eine intramolekulare Kompensation eintritt.

Colchicin, Emetin, Ergotinin und einige andere sind lichtempfindlich. Mehrere flüssige Alkaloide, wie Coniin und Nicotin verändern sich an der Luft, indem sie sich dunkler färben und schließlich verharzen. Diese Basen haben auch einen charakteristischen Geruch, der besonders bei den schon veränderten Verbindungen sehr stark und unangenehm

wird, während die Alkaloide im reinsten Zustand nur schwach riechen sollen. Conhydrin und Sparteïn sowie mehrere andere Basen riechen coniinähnlich.

Einen eigenartigen Geruch besitzt das Abrotin. Cuskhygrin riecht schwach und angenehm aromatisch; dem Colchicin kommt im feuchten Zustand ein heuähnlicher Geruch zu. Lupinin riecht fruchtartig.

Die meisten Alkaloide sind durch ihren bitteren Geschmack ausgezeichnet. Stark bitter sind besonders: Aconitin, Atropin, Carpaïn, Chinin, Cinchonin, Cocaïn, Corydalin, Curarin, Cytisin, Lupinin, Morphin, Sparteïn, Strychnin.

Im allgemeinen sind sehr bittere Alkaloide auch sehr giftig. Das Chinin, eines der allerbittersten, ist weniger giftig als manches minder bittere. Protoveratrin ist geschmacklos, aber ungemein giftig, Protoveratridin dagegen sehr bitter und ungiftig. Auch das Pikroaconitin ist sehr bitter und doch nicht giftig. Süß schmecken das Betaïn und mehrere natürliche α-Aminosäuren.

Die basische Natur der Alkaloide zeigt sich in der alkalischen Reaktion, in ihrer Wirkung auf empfindliche Farbstoffe, Indikatoren. Stark alkalisch reagieren besonders die flüssigen Basen, wie Arecolin, Coniin; aber auch viele feste: Arginin, Chinin, Cholin, Cocaïn, Codeïn, Cytisin, Hystidin, Lupanin, Mezcalin, Morphin, Muscarin, Strychnin usw.

Neutral reagieren die „Betaïne", Arecaïdin, Colchicin, Papaverin, Piperin, die Xanthinbasen usw.

Manche Alkaloide besitzen gleichzeitig saure Eigenschaften und lösen sich in Ätzalkalien, so Arecaïdin, Benzoylecgonin, Cocaïn, Cupreïn, Morphin, Pilocarpin, Xanthinbasen usw.

Narcotin ist in der Kälte in Alkalien unlöslich, löst sich aber in der Hitze unter Sprengung der Laktonbindung. Unter ähnlichen Verhältnissen bildet das Pilocarpin Alkalisalze. Durch Kohlensäure werden die alkalischen Lösungen meist wieder zersetzt. Viele Alkaloide werden daher auch durch Karbonatlösungen als freie Basen gefällt. Die stark basischen können dagegen Salze mit Kohlensäure bilden und verwandeln sich schon an der Luft in Karbonate; andere können in Karbonate übergeführt werden durch Einleiten von Kohlensäure in die wässerige Lösung oder der Suspension, z. B. das Chinin.

Mit Säuren bilden die Alkaloide im allgemeinen gut kristallisierende Salze. Wenig beständig sind die Salze von Piperin, Caffeïn, Theobromin; sie werden schon durch Wasser zersetzt. Das Allantoïn bildet nur mit Basen, nicht mit Säuren Salze.

Die Doppelsalze mit Edelmetallsalzen (s. S. 14) eignen sich gut zur Charakterisierung der Alkaloide.

Doppelsalze, nach Art des Ammoniumalauns, sind schon in Liebigs Laboratorium dargestellt worden.

Brechweinsteindoppelsalze erhielt Stenhouse, Magnesium-Alkaloidphosphate der allgemeinen Formel Mg-X-PO_4, wurden von Gibbs beschrieben. Neuerdings sind Doppelsalze mit Eisenchlorid von Scholtz erhalten worden.

In der Reihe der Chinaalkaloide sind mehrere Verbindungen beschrieben worden, die als salzartige Verkuppelung zweier Alkaloide verschiedener Basizität anzusehen sind. Im Homochinin, welches leicht in Chinin und Cupreïn gespalten werden kann und durch Einwirkung verdünnter Schwefelsäure auf die Komponenten wieder aufgebaut worden ist, spielt das Cupreïn vermöge seiner Phenolgruppe die Rolle einer Säure.

Durch Verkuppelung gleichartiger Moleküle entstehen polymere Alkaloide. Solche Verbindungen werden durch verschiedene Reagentien aus Morphin und Codeïn gebildet.

VI. Die Konstitution der Alkaloide und deren Ermittlung

Einige aufklärende Beobachtungen über die Konstitution der isolierten Basen wird man eventuell schon bei deren Gewinnung erhalten haben. So kann neutrale Reaktion oder Löslichkeit in Alkalien auf saure Gruppen hindeuten; flüssige Alkaloide sind oft sauerstoffrei oder doch sauerstoffarm usw.

Bei der Prüfung mit den gebräuchlichen Reagentien wird man schon einige Aufklärung erhalten können. So zeigt z. B. Reduktion schwefelsaurer Permanganatlösung ungesättigte Verbindungen an (Willstätter). Millons Reagens läßt auf die Gegenwart eines Phenolrestes schließen (Hordenin, Surinamin usw.).

Die qualitative Elementaranalyse wird selten etwas Bemerkenswertes zeitigen, denn alle Alkaloide enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff, die meisten auch Sauerstoff. Schwefel enthalten die Senfölglukoside, von denen uns hier nur das Sinalbin und das noch wenig bekannte Cheirolin bezw. Cheiranthin interessieren. In allerjüngster Zeit gibt Tanret an, eine schwefelhaltige Base, das Ergothionin, aus dem Mutterkorn isoliert zu haben.

Sauerstoffrei sind: Adenin, Aribin, Calycanthin, Conessin, Coniin, Methylconiin, γ-Coniceïn, Daucin, Hymenodictin, Nicotin und seine Nebenbasen, ferner Pyrrolidin, Sparteïn und einfache Amine.

Nach Ausführung der quantitativen Elementaranalyse und einer Molekulargewichtsbestimmung wird man vor allem daran gehen, die Stammsubstanz des Alkaloids zu ermitteln. Wir können alle Alkaloide von

heterocyklischem Bau als Derivate der nachstehenden Verbindungen betrachten:

Pyridin	erhalten	1851	von	Anderson.
Chinolin	„	1834	„	Runge (Leukolin).
„ aus Cinchonin	„	1842	„	Gerhardt.
Isochinolin	„	1885	„	Hoogewerff u. van Dorpp.
Pyrrol	„	1834	„	Runge.
Indol	„	1868	„	Baeyer.
Imidazol	„	1858	„	Debus.
Purin	„	1897	„	E. Fischer.

Zu diesen sauerstoffreien Grundsubstanzen gelangt man bei Anwendung eingreifender Operationen. Bei der trockenen Destillation der Alkaloide, bei der Kalischmelze und Zinkstaubdestillation erhielt man in den meisten Fällen Pyridin, Chinolin und deren Homologe; entsprechend der Zugehörigkeit der meisten Pflanzenbasen in die Gruppe der Pyridinderivate. Dieses Verwandtschaftsverhältnis ist zuerst von Gerhardt (1842) erkannt worden, der solche Basen beim *Schmelzen von Cinchonin, Chinin und Strychnin mit Kali erhielt.*

Durch Oxydation zu Pyridin-mono-, di- und tri-carbonsäuren wurden als Pyridinderivate erkannt: Nicotin, Cinchonin, Chinin, Narcotin, Papaverin, Berberin usw.

Durch die Zinkstaubdestillation ist das Morphin als Phenanthrenderivat erkannt worden. Im allgemeinen wirkt der Zinkstaub reduzierend, sauerstoffentziehend; bei wasserstoffreichen Verbindungen kann er auch oxydierend, dehydrogenisierend eingreifen. So geht Coniin bei der Zinkstaubdestillation nach Hofmann in das Conyrin über, welches in ähnlicher Weise, aber unter Sprengung eines Ringes aus Granatanin, der Muttersubstanz des Pseudopelletierins, entsteht. Von anderen Dehydrogenisationsmitteln führt Silberacetat (Tafel) Coniin in Conyrin über, ebenso wird das bei der Hydrolyse des Piperins gebildete Piperidin in Pyridin übergeführt. Die letztere Umwandlung vollzieht sich nach Königs auch durch Erhitzen des Piperidins mit konzentrierter Schwefelsäure, ferner bei der Oxydation mit Nitrobenzol, Arsensäure usw.

Die erste als Isochinolinderivat erkannte Pflanzenbase war das Papaverin (Goldschmiedt 1888).

Die Alkaloide, die sich vom Pyrrol, bezw. vom Pyrrolidin ableiten, werden dadurch erkannt, daß sie entweder selbst (Hygrin, Stachydrin), oder daß ihre Abbauprodukte (Atropin, Cocain) beim Überhitzen einen mit Salzsäure getränkten Fichtenspan intensiv purpurrot färben.

Auch ist der Abbau des Nicotins zu N-Methylpyrrolidin gelungen (Pictet). Tropin konnte bis zu einem sehr einfachen Pyrrolidinderivat,

dem N-Methylsuccinimid oxydiert werden (Willstätter). Das Pyrrolidin selbst ist neben Indol die einzige unter den heterocyklischen Grundsubstanzen, die auch natürlich in Pflanzen aufgefunden wurde. Als erstes Pyrrolidinderivat ist das Hygrin erkannt worden (Liebermann 1895).

Das Pilocarpin ist das erste Alkaloid, welches als Imidazolderivat erkannt wurde (Pinner 1902). Es konnte zu Methylimidazolen, das Histidin zum Imidazol selbst, abgebaut werden.

Die Alkaloide der Puringruppe, Caffeïn, Theobromin usw. stehen in naher Beziehung zur Harnsäure und dem Xanthin, welche in das Purin überführbar sind (E. Fischer 1898).

Wichtige Aufklärungen über die Konstitution erhielt man bei solchen Alkaloiden, die sich durch verseifende Reagentien spalten ließen. So sind eine Reihe von Alkaloiden als Ester des einfachsten Alkohols, des Methylalkohols, erkannt worden: Arecolin, Colchicin, Cocaïn, Methyldamascenin, Ricinin, Yohimbin. Das natürliche Vorkommen von Methylestern, sowie von Methylderivaten überhaupt, ist zuerst von Cahours 1843 am Salicylsäuremethylester (Wintergrünöl) aus Gaultheria procumbens festgestellt worden.

Höhere aliphatische Alkohole hat man bei der Spaltung nie erhalten, wohl aber Verbindungen, welche den Charakter eines Alkohols mit jenem eines Amins verbinden. Als einfachster Repräsentant dieser Verbindungen, die man als Alkamine bezeichnet, ist das Cholin zu nennen, welches sehr leicht bei der Hydrolyse des Sinapins frei wird. Heterocyklische Alkamine sind das Tropin aus Atropin und Hyoscyamin, Scopolin aus Scopolamin, Cevin aus Cevadin usw. Das Ecgonin der Cocaïne ist zugleich eine Carbonsäure.

Oft werden Säuren bei der Hydrolyse abgespalten, so Essigsäure aus Colchicin und Aconitin, Benzoësäure aus Cocaïn, Tropacocaïn und manchen Aconitinen, während andere Aconitbasen, wie auch das Veratridin, Veratrumsäure bilden; ferner Zimmt- und Truxillsäuren aus mehreren Cocaïnen, Tropasäure aus Atropin, Atropasäure aus Belladonnin und Atropamin, Tiglinsäure aus Cevadin und Meteloidin, Sinapinsäure aus Sinapin, Piperinsäure aus Piperin. Von stickstoffhaltigen Säuren, die zugleich Träger des basischen Charakters des Alkaloids sind, wurden bei der Hydrolyse erhalten: das Arecaidin, Colchiceïn, die Ricinin- und Yohimboasäure. Ecgonin ist Säure, Alkohol und gleichzeitig auch Amin.

Im Pilocarpin sind Hydroxyl- und Carboxylgruppe laktonartig verbunden. Bei der Aufspaltung dieser Bindung wird das Molekül nicht wesentlich verändert. Anders beim Narcotin und Hydrastin; hier entstehen bei der Hydrolyse nur in der Kälte die Alkalisalze, in der Wärme aber unter Aufhebung der Laktonbindung wieder zwei verschiedene Spaltungsstücke, die stickstoffreie Aldehydsäure (Opiansäure) und die Base (Hydrocotarnin, Hydrohydrastinin).

Durch Hydrolyse werden säureamidartige Bindungen, wie wir sie im Piperin und Colchicin anzunehmen haben, gelöst, unter Bildung von Säure und Amin. Ähnliche Bindungen sind ferner im Strychnin, Brucin und Physostigmin anzunehmen. Der polycyklische Bau dieser letzteren Basen bringt es aber mit sich, daß bei Öffnung dieser Bindungen noch kein Zerfall des Moleküls eintritt. Auf ähnliche Verhältnisse stoßen wir z. B. auch beim Kreatinin. Auch alle Harnstoffderivate, daher auch die beständigen Alkaloide der Purinreihe, besitzen Säureamid-Gruppen.

Wenn die Carboxylgruppe in salzartige Bindung zu einer quaternären Ammoniumgruppe des eigenen Moleküls tritt, so entstehen die indifferenten Betaïne, wie Betaïn, Trigonellin, Stachydrin.

In einigen Fällen entsteht bei der Hydrolyse ein Zucker, gewöhnlich d-Glukose, so beim Achilleïn, Bakankosin, Casimirin, Sinalbin, Solanin, Vicin. Eine Pentose enthalten Vernin und Inosin.

Ein besonderer Fall der Verseifung ist jener der Methoxylgruppe. Sie wird in der Regel durch Alkalien nicht gespalten, wohl aber beim Kochen mit konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren, vorzüglich der Jodwasserstoffsäure. Die Fälle, in denen wir ätherartig gebundene Sauerstoffatome im Moleküle eines Alkaloids anzunehmen haben, sind sehr zahlreich. Entweder verbindet der Sauerstoff einen Methylrest mit dem Kern des Moleküls, oder er verbindet zwei größere Komplexe desselben (Brückensauerstoff).

Die Methylgruppe kann, was seltener der Fall ist, den Wasserstoff eines alkoholischen Hydroxyls ersetzen, oder aber sie schließt eine phenolisch gebundene Gruppe. Methoxylgruppen finden wir bei den wichtigeren Alkaloiden, z. B. beim: Aconitin, Brucin, Chinin, Codeïn, Colchicin, Narcotin, Papaverin, Thebaïn usw.

Die Zahl der Methoxylgruppen kann eine recht verschiedene sein. Oft bildet sie den einzigen Unterschied, den man hinsichtlich des molekularen Baues an den einzelnen Alkaloiden einer Pflanze angeben kann. Dieser Befund ist ein wichtiger Faktor zur Beurteilung des genetischen Zusammenhangs der nebeneinander vorkommenden Basen.

Besonders die Alkaloide der Papaveraceen sind in dieser Hinsicht bemerkenswert, ebenso jene von Anhalonium, der Columbowurzel, von Corydalis, der Aconitumarten usw. Das Pseudoaconitin enthält nicht weniger als zehn Hydroxylgruppen, von denen zwei frei sind, zwei Säurereste tragen, während die sechs übrigen in Form von Methoxyl auftreten.

Ein besonders instruktives Beispiel über die Funktionen des Äther-Sauerstoffs bietet das Morphinmolekül. Wir finden hier an den drei Sauerstoffatomen alle drei früher angedeuteten Fälle verwirklicht. Ein Sauerstoffatom gehört einem hydrierten aromatischen Kern an und verleiht dadurch dem Molekül den Charakter eines sekundären Alkohols, ein zweites gehört

einem Phenolrest an, während das dritte die beiden hydroxyltragenden Kerne gleich einer Brücke einander nähert. Im Codeïn finden wir die Phenolgruppe des Morphins, im Thebaïn beide Hydroxyle ätherifiziert.

Ein Brückensauerstoffatom ist auch im Lupanin anzunehmen. Bei der Behandlung mit Brom wird in diesem Falle diese Brücke unter Aufnahme eines Moleküls Wasser und Lostrennung der beiden Hälften aufgespalten.

Viel kompliziertere Verhältnisse werden wir bei den Alkaloiden der Morphingruppe kennen lernen.

Eine allgemein verwendbare und zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der vorhandenen Methoxylgruppen (s. dagegen **Kirpal**: B. B. **41**, 819) ist von Zeisel im Jahre 1885 ausgearbeitet worden. Sie beruht auf der Überführung des Methyls der Methoxylgruppe in Jodmethyl durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure vom spezif. Gewicht 1,7 und Berechnung des Jods aus dem gewogenen Silberjodid, das bei der Umsetzung des Jodmethyls mit alkoholischer Silbernitratlösung erhalten wurde.

Sind mehrere Methoxylgruppen vorhanden, so gelingt es mitunter, diese einzeln zu verseifen und Zwischenprodukte zu isolieren. So kann Narcotin, welches drei Methoxyle besitzt, erst zu Dimethylnornarcotin, dann zu Methyl- und schließlich zum Nornarcotin abgebaut werden.

Hydroxylgruppen werden durch die Methoden der Acetylierung und Benzoylierung nachgewiesen und bestimmt. Freie Phenolgruppen machen sich schon dadurch geltend, daß sie dem Alkaloid Löslichkeit in Ätzalkalien verleihen.

Freie Carboxylgruppen bestimmt man durch Darstellung und Analyse von Estern und Metallsalzen.

Die Methylenoxydgruppe, wie wir sie im Berberin, Hydrastin, Narceïn, Narcotin, Piperin antreffen, wird durch konzentrierte Jodwasserstoffsäure unter Abscheidung von Kohle aufgespalten.

$$\begin{array}{l} \diagdown \\ \mathrm{C-O}\diagdown \\ \qquad\quad \mathrm{CH_2} \\ \mathrm{C-O}\diagup \\ \diagup \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} \diagdown \\ \mathrm{C-OH} \\ \ \ \| \\ \mathrm{C-OH} \\ \diagup \end{array} + \mathrm{C}$$

Da kein Methyljodid entsteht, so ist die Anwesenheit der Methylenoxydgruppe ohne Einfluß auf die Methoxylbestimmung nach Zeisel.

Sie läßt sich durch Alkalien leichter verseifen als die Methoxylgruppe. So kann man durch Einwirkung von Alkalien von Piperonylsäure (I.) zur Protocatechusäure gelangen (II.).

```
             CH                           CH
            /  \\                        /  \\
     /O — C      CH            HO — C      CH
  CH2     ||     |      —→           ||     |
     \O — C      C — COOH      HO — C      C — COOH
            \\  /                        \\  /
             CH                           CH
             I.                           II.
```

Die Piperonylsäure ist das Oxydationsprodukt der Piperinsäure. Hydrastin und Berberin können zu der nahe verwandten Hydrastsäure abgebaut werden, die bei der Kalischmelze in Protocatechusäure übergeht. Narcotin wurde zu den Homologen der genannten Säuren abgebaut, der Cotarn- und Gallussäure.

Durch wasserentziehende Mittel werden häufig Verbindungen mit alkoholischem Hydroxyl in Anhydrobasen übergeführt, so Tropin mittels Schwefelsäure und Eisessig in Tropidin (Tropen), Ecgonin in ähnlicher Weise in Anhydroecgonin, Chinin durch Behandlung mit Phosphorpentoxyd und darauf mit alkoholischem Kali in Chinen. Die entstandenen ungesättigten Verbindungen sind den ursprünglichen an Reaktionsfähigkeit überlegen und können daher statt dieser zum weitern Abbau verwendet werden. Während z. B. Chinin und Cinchonin sich nicht direkt hydrolytisch in die „beiden Hälften" des Moleküls spalten lassen, gelingt dies in einfacher Weise beim Chinen bezw. Cinchen. Chinen zerfällt durch Einwirkung von Phosphorsäure in p-Methoxylepidin und Merochinen.

```
            CH  N
          //  \/  \\
        CH    C     CH                  CH
        |     ||    |              /    |    \
        C     C     CH          CH2   CH2   CH — CH = CH2
       /  \\ /  \ //             |     |     |
  CH3O     CH    C ——— CH  =  C     CH2   CH2
                               \    |    /
                                    N
                       H   OH
                      ..........
                       H    O    H

                    Chinen
                /           \
            CH  N                  CH
          //  \/  \\          /    |    \
        CH    C     CH      CH2   CH2   CH — CH = CH2
        |     ||    |        |     |     |
        C     C     CH       C     CH2   CH2
       /  \\ /  \ //          \\   O  /
  CH3-O    CH    C —— CH3    OH      NH
     p-Methoxylepidin.          Merochinen.
```

Durch Wasserentzug werden ferner in die sogenannten Apoalkaloide umgewandelt: Aconitin in Apoaconitin, Atropin in Apoatropin oder Atropamin, Coniin und Conhydrin in die verschiedenen Coniceïne, Morphin in Apomorphin, Codeïn in Apocodeïn.

Mehrere Alkaloide sind als Ketone erkannt worden, so das Hygrin und Cuskhygrin, Pseudopelletierin und Isomethylpelletierin, das Narceïn, Chinicin, Dehydrocorydalin. Nach Jahns sind ferner als Ketone zu betrachten die Alkaloide Guvacin und Arecaïn, nach Leuchs auch Strychnin und Brucin. Durch Oxydation konnten viele Alkamine in Ketone übergeführt werden, die sich bisweilen durch größere Reaktionsfähigkeit auszeichnen und für die weitere Forschung brauchbare Produkte liefern. Besonders wichtig war in dieser Hinsicht die Kenntnis des bei der Oxydation von Tropin und Ecgonin entstehenden Tropinons. Erst durch die Oxydation des Codeïns zum Keton Codeïnon wurde über die Art der Verwandtschaft dieses Alkaloids mit dem Thebaïn Klarheit geschaffen. Ferner entstehen Ketone bei der sogenannten Hydraminspaltung (s. bei Cinchotoxin, Narceïn usw.).

Nur ganz selten finden wir Sauerstoff in Form einer Aldehydgruppe. Außer dem Muscarin sind nur noch das Berberin und die ihm am nächsten stehenden Alkaloide in freier Form als Aldehyde zu betrachten. Über die Konstitution des natürlichen Muscarins ist indessen das letzte Wort noch nicht gesprochen. Die Alkaloide der Berberingruppe reagieren vorzugsweise in der tautomeren Form als Ammoniumbasen.

Aldehydgruppen treten in einigen Fällen auch bei der Oxydation auf, so bei der oxydativen Spaltung von Narcotin und Hydrastin, welche einerseits in die Aldehydsäure Opiansäure und andererseits in das Aldehydamin Cotarnin, bezw. Hydrastinin zerfallen.

Der Stickstoff ist jenes Element, dem die Alkaloide ihre basische Natur und damit ihre wesentlichste Eigenschaft verdanken.

Weitaus die größte Zahl der Alkaloide sind tertiäre Basen, insbesondere alle wichtigen Alkaloide von komplizierter Struktur.

Einige wenige sind quaternäre Verbindungen, wie die „Betaïne“, das Muscarin, Cholin und daher auch Sinapin und Sinalbin, dann vielleicht auch Chrysanthemin und Echitamin; ferner das Berberin, Dehydrocorydalin, Columbamin und einige ähnliche Basen in der salzbildenden tautomeren Form.

Die tertiären Alkaloide lassen sich meist in einfacher Weise in quaternäre Ammoniumbasen überführen. Bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd wurden in mehreren Fällen die quaternären Aminoxyde erhalten, deren einfachster Vertreter, das Trimethylaminoxyd, kürzlich natürlich aufgefunden wurde.

Sekundäre Basen sind: Adrenalin, Colchicin, Coniin, Conhydrin, Damascenin, Ephedrin, Guvacin, Mezcalin usw.

Primär sind die einfachen Amine, die Diaminosäuren, das Adenin, aber keine einzige der spezifischen Pflanzenbasen.

Viele Alkaloide enthalten mehrere Stickstoffatome, von denen jedoch nicht notwendig alle zur Bildung von Salzen mit Säuren befähigen. So sind Strychnin und Brucin einsäurige Basen, da das zweite Stickstoffatom in einer Säureamidgruppe auftritt. Etwas Ähnliches gilt von den stickstoffreichen Alkaloiden der Xanthinreihe, die fast ausschließlich nur mit einem Molekül Säure in Verbindung treten.

Ditertiär sind: Chinin, Cinchonin, Conessin, Emetin, Nicotin, Pilocarpin, Sparteïn, Yohimbin u. a.

Sekundär-tertiär sind z. B.: Cytisin, Nicotimin, Ricinin. Im Histidin, welches drei Stickstoffatome enthält, ist eines primär, eines sekundär und das dritte tertiär. Auch im Physostigmin dürften die drei Stickstoffatome in verschiedener Weise gebunden sein.

Vier Stickstoffatome finden wir im Aribin, Arginin und in den Xanthinbasen, Caffeïn, Theobromin usw.; fünf Stickstoffatome im Ergotinin, ferner im Adenin, Guanin und Vernin. Die letztgenannten Basen verdanken ihren hohen Stickstoffgehalt ihrer Abkunft vom Guanidin. Das Vitiatin, wahrscheinlich ein Diguanidinderivat, enthält sogar sechs Stickstoffatome.

Primäre und sekundäre Amine lassen sich acylieren; tertiäre Amine addieren Jodmethyl.

Als wichtigste Methode zur Bestimmung des Bindungsverhältnisses der Stickstoffatome und damit der Konstitution der Alkaloide überhaupt kann jene der erschöpfenden Methylierung gelten, die von A. W. Hofmann zuerst angegeben wurde. Sie beruht auf der Beobachtung, daß quaternäre aliphatische Ammoniumbasen bei der Destillation in Trialkylamin und einen Alkohol, bezw. in Trialkylamin, Olefin und Wasser zerfallen. Auf die cyklischen Verbindungen ließ sich diese Methode nicht ohne weiteres übertragen. Hier erfolgte der Abbau zu stickstoffreien Verbindungen je nach der Art der Bindung des Stickstoffs in mehreren Phasen. Den Mechanismus dieser Reaktionen konnte Ladenburg aufklären. Das Piperidin, welches bei der Verseifung des Piperins entsteht, war die erste heterocyklische Base, die diesem Abbau unterzogen wurde. Das bei der vollständigen Methylierung desselben entstehende Methylpiperidinmethylhydrat (I.) spaltet bei der Destillation nur Wasser ab unter Aufsprengung des Rings und Bildung des aliphatischen des-Dimethylpiperidins (II.).

$$\begin{array}{c} CH_2 \\ CH_2\ \ CH_2 \\ |\quad\ | \\ CH_2\ \ CH_2 \\ N{-}OH \\ CH_3\ \ CH_3 \\ \text{I.} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2 \\ CH_2\ \ CH \\ |\quad\ \| \\ CH_2\ \ CH_2 \\ N \\ CH_3\ \ CH_3 \\ \text{II.} \end{array} + H_2O$$

Erst in einer zweiten Phase gibt das, wieder bis zur Erschöpfung methylierte des-Dimethylpiperidin bei der Destillation den Stickstoff in Form von Trimethylamin ab, während der ungesättigte Kohlenwasserstoff Piperylen zurückbleibt.

$$\begin{array}{c} CH_2 \\ CH_2\ \ CH \\ |\quad\ \| \\ CH_2\ \ CH_2 \\ OH \\ N\ \ CH_3 \\ CH_3\ \ CH_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2 \\ CH\ \ CH \\ \|\quad\ \| \\ CH_2\ \ CH_2 \\ \\ + N(CH_3)_3 + H_2O \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH \\ CH\ \ CH \\ \|\quad\ | \\ CH_2\ \ CH_3 \end{array}$$

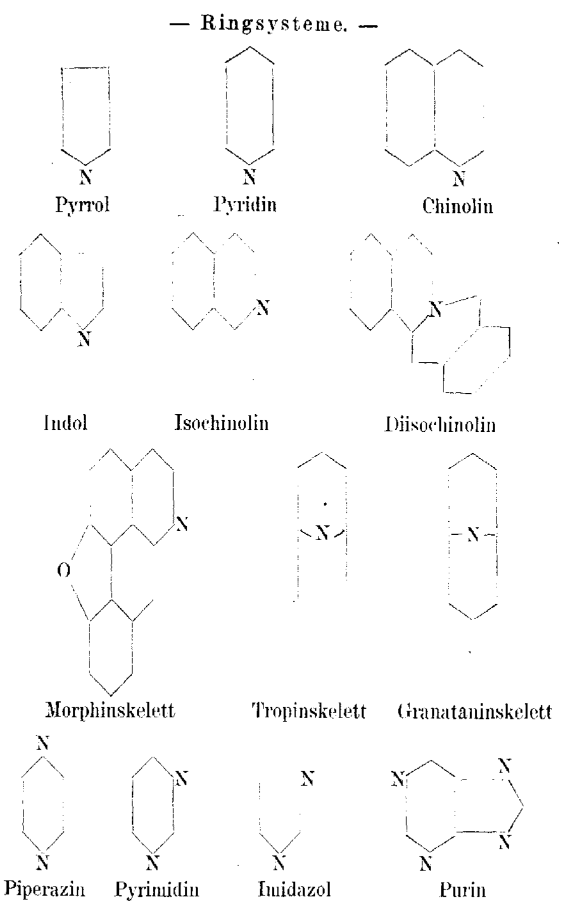
des-Dimethylpiperidin-methylhydrat. Divinylmethan, Trimethylamin, Wasser. α-Methylbutadiën. (Piperylen.)

Dem Piperylen kommt nach Beobachtungen **Thieles** die Konstitution eines α-Methylbutadiëns zu. Es entsteht aus dem zuerst gebildeten Divinylmethan durch Verschiebung einer Doppelbindung.

Die gleiche Reaktion der erschöpfenden Methylierung wurde nun sowohl auf eine Reihe von Alkaloiden als auch auf deren Abbauprodukte übertragen. Die zurückbleibenden, ungesättigten, stickstoffreien Spaltungsstücke ließen sich dann in vielen Fällen durch Reduktion oder Oxydation zu gesättigten Verbindungen, mit schon bekannten Substanzen identifizieren. In einigen wenigen Fällen gelang die Loslösung des Stickstoffs erst in einer dritten Phase. Dies zeigte dann, daß der Stickstoff mit allen drei Valenzen einem bicyklischen System angehöre. In diesem Falle wurde in der ersten Stufe das Alkaloid erst zu einer monocyklischen Verbindung abgebaut. Solche Verhätnisse fand man bei den Chinabasen Chinin und Cinchonin, beim Lupinin und Sparteïn.

Ein Blick auf die nachfolgende Übersicht der verschiedenen Ringsysteme, auf welche man, nach unserer heutigen Kenntnis, das Strukturbild der Moleküle von Pflanzenbasen zurückzuführen hat, gibt eine Vorstellung von der großen und lange noch nicht erschöpften Zahl der Konstitutionstypen, die dem molekularen Bau der Alkaloide zugrunde gelegt werden können.

— Ringsysteme. —



Jene Valenzen des tertiär gebundenen Stickstoffs, welche keinem Ringe angehören, finden wir durch Methylgruppen abgesättigt. Wo Amine mit höheren Alkylen gefunden wurden, sind sie stets als auf sekundärem Wege entstanden, erkannt worden. Die Bestimmung von N-Methylgruppen erfolgt nach der Methode von Herzig und H. Meyer (1894). Sie beruht auf der Tatsache, daß am Stickstoff methylierte Basen beim Erhitzen ihrer Jodhydrate auf Temperaturen von 200—300° ihre Methylgruppen in Form von Jodmethyl abspalten, welches ganz ähnlich wie im Verfahren von Zeisel für Methoxylgruppen bestimmt wird.

Beim Erhitzen mit konzentrierter Kalilauge wird der Stickstoff mitsamt den Methylgruppen in Form von Methylaminen abgespalten, die durch Überführung in Platinsalze nachgewiesen werden können. Diese Reaktion ist von Würtz 1849 am Caffeïn zum erstenmal beobachtet worden.

War schon die Deutung des Verlaufs des Abbaues bei einer so einfachen Base, wie es das Piperidin ist, eine recht schwierige Aufgabe, so komplizieren sich die Verhältnisse noch weit mehr bei allen jenen Verbindungen, bei denen die Hofmannsche Methode versagt. Mit der Aufklärung der Ursachen dieser Anomalien beschäftigen sich die Untersuchungen J. v. Brauns, die die Haftfestigkeit der einzelnen Alkyle bei den verschiedenen Methoden der Aufspaltung, sowie die Festigkeit der Ringsysteme selbst überprüfen.

v. Braun: Wallach-Festschrift 313.

J. v. Braun hat eine Methode der Aufspaltung cyklischer Basen mit Halogenphosphorverbindungen, Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid, ausgearbeitet, die sich in mehreren Fällen zur Konstitutionsbestimmung vorzüglich bewährt hat und auch zur Synthese sonst schwer zugänglicher Verbindungen herangezogen worden ist.

So gibt Piperidin benzoyliert und mit Bromphosphor destilliert Dibrompentan (I.), Benzonitril (II.) und Phosphoroxybromid:

```
 CH2 — CH2     O        CH = CH
 /        \    ||      /        \
CH2         N — C — C            CH   + PBr5
 \        /             \\       //
 CH2 — CH2              CH — CH
            Benzoylpiperidin

 CH2 — CH2 — Br                CH = CH
 /                            /        \
CH2              + N ≡ C — C            CH   + POBr3
 \                            \\       //
 CH2 — CH2 — Br                CH — CH
       I.                          II.
```

Das Dibrompentan läßt sich in einfacher Weise mit Cyankalium zum Dinitril der Pimelinsäure kondensieren, welches durch Verseifung leicht in die, auf diesem Wege in vorzüglicher Ausbeute erhältliche Pimelinsäure übergeführt werden kann.

Ebenso läßt sich die Umwandlung von Piperidin, beziehungsweise Dihalogenpentan, in Cadaverin leicht ausführen (B. B. 37, 3583).

Neuerdings gelang es v. Braun vermittels des Benzoyl-ε-chloramylamins, welches bei einer Modifikation der gleichen Methode aus Piperidin und Phosphorpentachlorid erhalten wird, das inaktive Lysin in der Art zu gewinnen, wie es die folgenden Konstitutionsbilder veranschaulichen:

$$\begin{array}{lll} CH_2-CH_2-Cl\ (KCN) & & CH_2-CH_2-COOH \\ / & & / \\ CH_2 & \longrightarrow & CH_2 \qquad\qquad \longrightarrow \\ \backslash & & \backslash \\ CH_2-CH_2-NH\cdot CO\cdot C_6H_5 & & CH_2-CH_2-NH\cdot CO\cdot C_6H_5 \end{array}$$

Benzoyl-ε-chloramylamin $\longrightarrow$ Cyanid $\longrightarrow$ ε-Benzoylaminocapronsäure $\longrightarrow$

$$\begin{array}{lll} CH_2-CH-COOH & & CH_2-CH-COOH \\ /\qquad\quad | & & /\qquad\quad | \\ \longrightarrow CH_2\qquad Br\ (NH_3) & \longrightarrow & CH_2\qquad NH_2 \\ \backslash & & \backslash \\ CH_2-CH_2-NH\cdot CO\cdot C_6H_5 & & CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$$

α-Brom-ε-benzoylaminocapronsäure $\longrightarrow$ Amin $\longrightarrow$ Lysin.

Als Beispiel, wie die Methode v. Brauns zum Konstitutionsbeweis herangezogen werden kann, diene etwa die Umwandlung des Coniins zum 1,5 Dibromoctan:

$$\begin{array}{lll} \quad CH_2 & & \quad CH_2 \\ /\quad\backslash & & /\quad\backslash \\ CH_2\ \ CH_2 & & CH_2\ \ CH_2 \\ |\qquad | \qquad + PBr_5 & \longrightarrow & |\qquad | \\ CH_2\ \ CH-CH_2-CH_2-CH_3 & & CH_2\ \ CH-CH_2-CH_2-CH_3 \\ \backslash\quad / & & \backslash\qquad | \\ \quad N & & \ Br\ \ Br \qquad\qquad + C_6H_5\cdot CN + POBr_3 \\ \quad | & & \\ CO-C_6H_5 & & \end{array}$$

Benzoylconiin $\qquad$ 1,5 Dibromoctan

Eine andere Methode v. Brauns bedient sich des Bromcyans zur Aufspaltung cyklischer Basen.

Bei Verbindungen, in denen das Alkyl leicht vom Stickstoff losgelöst werden kann, erfolgt die Reaktion nach dem Schema:

$$\text{I.}\quad X\langle\ \cdots\ \rangle N\cdot R + BrCN = X\langle\ \cdots\ \rangle N\cdot CN + R\cdot Br$$

Man erhält also neben Bromalkyl das Cyanid der cyklischen Base.

Ist aber das ringförmige System weniger fest als die Bindung des Alkyls an den Stickstoff, so wird die cyklische Base aufgespalten unter Bildung eines bromierten Cyanids:

$$\text{II.}\quad X\langle\ \cdots\ \rangle N\cdot R + BrCN = Br\cdot X-\ldots-N\langle{}^{R}_{CN}$$

Im allgemeinen erhält man einen Gleichgewichtszustand, da beide Reaktionen nebeneinander verlaufen werden. Methylpiperidin reagiert mit Bromcyan ausschließlich nach Gleichung I. Beim Äthylpiperidin verhält sich die Menge des aufgespaltenen Teils zu jenem, der nach Gleichung I reagierte, etwa wie 1 : 2, beim Propylderivat etwa wie 3 : 2.

Eine andere Anomalie, die sich bei der Aufspaltung quaternärer cyklischer Basen ergibt, ist die besonders von Rabe studierte Bildung von Ketonen, eine Spaltung, die übrigens auch die tertiären nativen Alkaloide selbst geben.

Das Cinchoninjodmethylat geht bei der Behandlung mit Alkalien, aber auch mit Essigsäure in das Methylcinchotoxin von wesentlich veränderter Konstitution über.

Die Methode der erschöpfenden Methylierung findet auch eine Beschränkung dadurch, daß es in einzelnen Fällen, besonders bei Chinolinderivaten, nicht gelingt, die quaternären Verbindungen darzustellen.

Ganz eigenartige Verhältnisse finden wir ferner bei den α-Betaïnen der aliphatischen Reihe und dem Stachydrin. Sie spalten nicht nach Art anderer quaternärer Verbindungen den Aminrest bei der Destillation ab, sondern verwandeln sich in die isomeren Ester, während andere Betaïne, bei welchen Stickstoff und Carboxyl weiter voneinander entfernt sind, gespalten werden.

Die Verfahren des Abbaus durch tiefgehende Reduktion sind schon eingangs erwähnt worden. Als kräftiges Reduktionsmittel, welches bisweilen bis zur Sprengung des Rings und Ablösung des Stickstoffs führt, sei noch Jodwasserstoffsäure bei hoher Temperatur erwähnt (Coniin, Tropidin). Ungesättigte Verbindungen nehmen leicht Wasserstoff auf und werden daher durch die verschiedensten Mittel reduziert, wie Natriumamalgam, Natriumalkoholat, Zink oder Zinn und Salzsäure usw.

Sehr wichtige Resultate für die Ermittlung ihrer Konstitution brachte die Oxydation der Alkaloide. Einzelne Dehydrogenisationsmittel wurden schon früher genannt, ferner ist die Bildung von Pyridincarbonsäuren, die oxydative Spaltung von Narcotin und Hydrastin, die Oxydation zu Ketonen bereits erwähnt worden.

Als schwache Oxydationsmittel bewährten sich: Ferrisalze, besonders Ferricyankalium in alkalischer Lösung, alkoholische Jodlösung, Silberoxyd u. a. Durch Einwirkung von Platinchlorid auf Coniin bemerkte Blyth schon im Jahre 1849 die Bildung von Buttersäure.

Selten wirken Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat, Chromsäure und Salpetersäure, mit gleichem Effekt. So kann man durch Anwendung aller der genannten Mittel z. B. vom Nicotin zur Nicotinsäure gelangen. Meist finden wir die einzelnen Oxydationsmittel in spezifischer Weise einwirkend, so daß man es oft in der Hand hat, durch Wahl des entsprechenden Mittels die Oxydation stufenweise und in gewünschter Richtung verlaufen zu lassen. Besonders variationsfähig erwies sich die Anwendung der Permangansäure. Man kann zu recht verschiedenen Produkten gelangen, je nachdem man in saurer, neutraler oder alkalischer Lösung arbeitet, je nach der Wahl des Lösungsmittels und je nachdem, ob man Alkalipermanganate oder Salze der alkalischen Erden verwendet. Die Ausführung der Oxydation in Acetonlösung erwies sich sehr nützlich bei der Untersuchung von Strychnin und Brucin, die neuerdings mit größerer Aussicht auf Erfolg, als man in der Konstitutionsermittlung

dieser Alkaloide bis jetzt hatte, von Leuchs und Pictet aufgenommen wurde.

In meisterhafter Weise bedienten sich des Permanganats zur Gewinnung wichtiger Oxydationsprodukte G. Goldschmiedt bei der Untersuchung des Papaverins, dann Perkin jun. bei jener des Berberins. Permanganat wirkt besonders auf ungesättigte Bindungen von Kohlenstoffatomen, indem entweder Hydroxylgruppen angelagert werden, oder die Äthylengruppe direkt zum Carboxyl oxydiert wird, wie z. B. bei der Oxydation von Chinin zu Chitenin, wobei ein Atom Kohlenstoff in Form von Ameisensäure abgespalten wird.

In vielen Fällen greift Permanganat nur die Methylgruppen am Stickstoff an, unter Bildung von Substanzen, die meist als Norverbindungen bezeichnet werden.

Die Chromsäure oxydiert besonders alkoholische Gruppen und führt oft zu gut charakterisierbaren Ketonen oder Carbonsäuren.

Salpetersäure wirkt in vielen Fällen nitrierend, so beim Codeïn, beim Harmalin, Strychnin, bei den Alkaloiden, welche einen Benzolring besitzen, daher auch bei Chinolinderivaten.

Wasserstoffsuperoxyd oxydiert meist am Stickstoff, mit oder ohne Sprengung des Rings.

Bei der Oxydation mit verdünnter Wasserstoffsuperoxydlösung erhielt Wolffenstein aus Piperidin: Glutarimid und Glutarsäure; als Zwischenprodukt konnte Aminovaleraldehyd isoliert werden:

```
     CH2              CH2              CH2              CH2
    /   \            /   \            /   \            /   \
  CH2   CH2        CH2   CH2        CH2   CH2        CH2   CH2
   |     |          |     |          |     |          |     |
  CH2   CH2       C=O   CH2        C=O   C=O       COOH  COOH
    \   /           |    /            \   /
      N             H  NH2              NH
      |
      H
 Piperidin      Aminovaleraldehyd    Glutarimid       Glutarsäure
```

Ebenso konnte Coniin zu Aminopropylvaleraldehyd (I.) und Butyrylbuttersäure oxydiert werden (II.):

```
      CH2                                         CH2
     /   \                                       /   \
   CH2   CH2                                   CH2   CH2
    |     |                                     |     |
   C=O   CH — CH2 — CH2 — CH3                 COOH  CO · CH2 · CH2 · CH3
    |    /
    H  NH2
       I.                                          II.
```

Später konnte aber Wolffenstein zeigen, daß der Aufspaltung zu einem Aminoaldehyd die Bildung eines Aminoxyds vorangeht; so konnte er auch Derivate des Piperidinoxyds isolieren:

```
       CH2
      /   \
   CH2     CH2
    |       |
   CH2     CH2
      \   /
       N = O
       |
       H
```

Das Piperidinoxyd selbst ist indessen nicht zu fassen, wie überhaupt nur tertiäre Amine in Aminoxyde übergeführt werden konnten.

Ähnliche Aminoxyde wurden erhalten bei der Oxydation von Nicotin, Sparteïn, Strychnin, Brucin, Tropin, mit Wasserstoffsuperoxyd.

Die Fortschritte in der Methodik der Konstitutionsermittlung haben es mit sich gebracht, daß wir heute über den molekularen Bau einer großen Anzahl der wichtigeren Alkaloide unterrichtet sind. Über die Konstitution der beiden allerwichtigsten Alkaloide, des Morphins und des Chinins, ist zwar das letzte Wort noch nicht gesprochen, indessen sind die, auch von uns gebrachten, Formeln recht wohl begründet.

Ein weites Feld harrt aber noch einer erfolgreichen Bebauung; noch wissen wir recht wenig über die Alkaloide der Lupinen und anderer Leguminosen, der Papaveraceen, der Aconitum- und Veratrumarten, über das Colchicin, Ergotinin und manche andere interessante Pflanzenbase. Sind wir doch selbst in den molekularen Bau des Strychnins und Brucins noch recht unvollkommen eingeweiht.

VII. Synthese der Alkaloide

Die Konstitution eines Alkaloids kann nicht früher als vollkommen sichergestellt betrachtet werden, ehe es nicht gelungen ist, die Verbindung künstlich darzustellen und mit dem natürlichen Produkte zu identifizieren, die der Formel entspricht, welche dem Alkaloid zuerkannt wurde. Es ist in einer Reihe von Fällen gelungen, sogenannte Totalsynthesen von Alkaloiden auszuarbeiten, die den Weg zeigen, auf welchem es möglich ist, von den Elementen ausgehend, auf künstliche Weise bis zu den komplizierten Verbindungen zu gelangen, die wir in gewissen Pflanzen antreffen.

Der Ausführung einer solchen Totalsynthese stellen sich indessen so viele, wenn auch nicht prinzipielle Hindernisse entgegen, daß ein solcher Versuch noch niemals unternommen wurde. Man betrachtet vielmehr eine Totalsynthese als ausgeführt, wenn es gelingt, das Alkaloid aus solchen Abbauprodukten zu regenerieren, die selbst einer im gleichen Sinne aufgefaßten Synthese bereits zugänglich gemacht worden sind. Die Konstitution eines Alkaloids wird also im letzten Grunde dadurch bestimmt, daß man durch eindeutige chemische Operationen das Alkaloid aus solchen Verbindungen aufbaut, deren Molekularstruktur bewiesen werden konnte.

Eine partielle Synthese eines Alkaloids durch künstliche Wiedervereinigung seiner Spaltungsstücke ist in zahlreichen Fällen noch vor der Erkenntnis des chemischen Baues derselben ausgeführt worden. Eine solche Synthese kann dem Problem der Konstitutionsermittlung wichtige Stützpunkte liefern, niemals kann sie aber eine letzte Entscheidung herbeiführen. So gaben Hardy und Calmels bereits im Jahre 1887 an, das Pilocarpin aus seinen Spaltungsprodukten synthetisiert zu haben. Da sie aber über die Natur derselben in einem schweren Irrtum befangen waren, so hatten sie auch ihren synthetischen Operationen falsche Deutungen gegeben.

Ein Vergleich der von ihnen gegebenen und auch durch die Synthese gestützten Formulierung des Pilocarpins:

```
       CH       CH3
      /  \\      |
   HC     C --- C — N — (CH3)3
   ||     |     |     |
   HC     CH    |  ___O
     \\  //     C = O
       N
```

mit jener, die heute nach den Arbeiten von Pinner und Jowett als die wahrscheinlichste gelten muß:

```
CH3 — CH2 — CH —— CH —— CH2 — C —— N — CH3
             |     |            ||     \
             |     |            ||      >CH
             C = O  CH2         CH — N //
              \    /
                O
```

zeigt in überzeugender Weise, wie sehr es geboten ist, in einem so schwierigen Arbeitsgebiete, wie es die Alkaloidchemie ist, nicht früher weiterzubauen, ehe das Fundament nicht die nötige Festigkeit erlangt hat.

Es liegt in der Natur der Sache, daß die einfachsten Pflanzenbasen auch zuerst künstlich dargestellt worden sind. Die Größe des Moleküls bildet im allgemeinen kein Hindernis der Synthese. So sind zur Zeit, als man eben die ersten und einfachsten spezifischen Alkaloide darzu-

stellen lernte, auch schon Verbindungen synthetisiert worden, die so kompliziert gebauten Alkaloiden wie dem Chinin, isomer waren. Die Schwierigkeiten in der Synthese vieler Alkaloide liegen vornehmlich in dem Umstande, daß wir es hier mit Verbindungen zu tun haben, die ganz eigenartige stickstoffhaltige, ringförmige Komplexe in ihrem Molekül enthalten. Komplexe, die wir vordem in der organischen Chemie kaum antrafen und die, wie wir schon gesehen haben, zu ihrer Erkennung die Ausarbeitung spezieller Methoden notwendig gemacht haben.

Zu den einfachsten Pflanzenbasen ist das Cholin zu zählen. Es wurde 1867 von Würtz künstlich erhalten. Zwei Jahre später stellte Liebreich das Betaïn dar durch Oxydation von Cholin bezw. durch Behandeln von Monochloressigsäure mit Trimethylamin. 1877 synthetisierte Grimaux das auch im Pflanzenreiche verbreitete Allantoin.

Der Wiederaufbau des Atropins aus seinen Spaltungsstücken, der Tropasäure und dem Tropin gelang zuerst Ladenburg im Jahre 1879. Im folgenden Jahre stellten dann Ladenburg und Rügheimer sowohl Tropasäure, als Atropasäure künstlich dar. Die Totalsynthese des Atropins, ferner auch jene des Hyoscyamins, Atropamins, Belladonnins und Tropacoraïns ist aber erst durch die Synthese des Tropins von Willstätter (1903) vollendet worden.

Der vollständigen Synthese des Piperins mußte ebenfalls erst die Synthese seiner beiden Komponenten vorhergehen. Das Piperidin wurde 1879 von Königs aus Pyridin dargestellt. 1882 zeigte Rügheimer die Synthese des Piperins aus Piperidin und Piperinsäure, aber erst mit der Synthese dieser letzteren Säure durch Ladenburg und Scholtz (1894) konnte die Synthese des Alkaloids als vollendet betrachtet werden.

Ladenburg gebührt das Verdienst, zuerst ein spezifisches Pflanzenalkaloid, nämlich das Coniin, synthetisiert zu haben (1886). Sein Verdienst wird durch den Umstand nicht geschmälert, daß das so erhaltene Coniin sich noch durch den Grad des optischen Drehungsvermögens vom natürlichen um ein geringes unterschied und erst gelegentlich späterer Untersuchungen im Jahre 1906 in dasselbe übergeführt wurde.

Im Jahre 1886 stellte Hantzsch das Methylbetaïn der Nicotinsäure dar, dessen Identität mit dem Trigonellin bald darauf von Jahns, dem Entdecker dieser Base, erkannt wurde. Jahns war es auch, dem die Synthese der Arecaalkaloide Arecaïdin und Arecolin, vom Trigonellin ausgehend, in den folgenden Jahren (1891) gelang. Eine vollständige Synthese dieser Alkaloide führten im Jahre 1907 Wohl und Johnson aus.

Die letzten Jahre des 19. Jahrhunderts brachten die schönen Synthesen Emil Fischers in der Purinreihe, die die künstliche Darstellung von Caffeïn, Theobromin, Theophyllin und anderer Basen dieser Gruppe kennen lehrten. W. Traube fügte dann im Jahre 1900 neue und wichtig gewordene Gewinnungsmethoden dieser Verbindungen hinzu.

Im gleichen Jahre glückte Pictet die bewunderungswürdige Synthese des Nicotins.

Im Jahre 1903 brachte Willstätter seine Untersuchungen in der Tropinreihe zum Abschluß. Dadurch war für Synthesen der Basen der Atropin- und der Cocaïngruppe der Weg geebnet. Die Synthese eines racemischen Cocaïns wurde von Willstätter und Bode ausgeführt.

E. Schulze und Winterstein erhielten 1898 das Arginin auf synthetischem Wege, E. Fischer und Weigert 1902 das Lysin in seiner racemischen Form. Die diesen beiden Diaminosäuren so nahestehenden Ptomaïne Putrescin und Cadaverin stellte künstlich zuerst Ladenburg dar (1885).

Racemisches Tryptophan erhielten Ellinger und Flammand (1907). Histidin konnte dagegen noch nicht künstlich gewonnen werden.

Die Synthese des heute so wichtig gewordenen Adrenalins (Suprarenin) nimmt ihren Ursprung von den Arbeiten Stolz' (1904).

Das Jahr 1909 brachte uns endlich die schönen Synthesen der ersten Opiumalkaloide, nämlich des Laudanosins und Papaverins, durch Pictet und seine Schüler.

Das Pflanzenbetaïn Stachydrin synthetisierten E. Schulze und Trier (1909).

Außerdem sind noch eine Anzahl einfach konstituierter Basen des Tier- und Pflanzenkörpers, des öfteren sogar nach verschiedenen Methoden, künstlich erhalten worden, wie z. B. die Spaltbasen der Nucleïnsäuren. So ist ferner z. B. mit der Synthese des Tyrosins auch das schon früher aus diesem durch Kohlensäureabspaltung erhaltene p-Oxyphenyläthylamin einer künstlichen Darstellung zugänglich geworden. Die gleiche Verbindung stellte aber auch auf anderem Wege Barger kürzlich dar. Ähnliches gilt vom Phenyläthylamin und einigen anderen Basen, ganz abgesehen von den einfachsten, wie den Methylaminen, dem Guanidin usw.

Noch nicht gelungen ist dagegen die Synthese jener Verbindung von verhältnismäßig recht einfachem Bau, die sich mit dem natürlichen Muscarin vollkommen identisch gezeigt hätte.

Synthetische Versuche werden neuerdings auch schon in der Reihe der kompliziertest gebauten Alkaloide, wie Chinin und Morphin, ausgeführt, Versuche, die freilich vorläufig nur als Hilfsmittel, aber eines der fruchtbarsten Hilfsmittel, zur Konstitutionserforschung herangezogen werden.

Partielle Synthesen sind außer den schon genannten eine ganze Anzahl bekannt geworden. Sie lassen sich in einfacher Weise ausführen bei Verbindungen wie Colchicin und Aconitin, bei denen bei der Spaltung durch hydrolysierende Agentien der eigentliche Alkaloidkomplex unberührt bleibt und nur leicht wieder einfügbare Gruppen losgetrennt werden.

Dort wo die Verkettung der Spaltungsstücke im Moleküle des Alkaloids einen anderen Charakter trägt, als in den oben genannten

Fällen, ist der Wiederaufbau des Alkaloids aus den Spaltprodukten viel schwieriger zu bewerkstelligen. So konnte das Hydrastinin, welches übrigens durch die Arbeiten von **Fritsche** und **Freund** auch synthetisch erhalten werden konnte, mit Opiansäure nicht zum Hydrastin vereinigt werden. Das Sinapin, dessen beide Komponenten synthetisiert wurden, läßt sich nicht aus diesen darstellen usw.

In vielen Fällen ist es gelungen, Alkaloide ineinander überzuführen. Besonders bei den Alkaloiden der gleichen Pflanze lassen sich solche Umwandlungen, zufolge ihrer nahen Verwandtschaft, oft recht leicht ausführen. Ebenso lassen sich solche Alkaloide verschiedener Pflanzen ineinander überführen, die sich struktur-chemisch nahestehen, wie die Alkaloide der Puringruppe, die Alkaloide von Solanaceen und der Cocablätter; ferner ließen sich ähnliche Umwandlungen mit den verbreiteten „Betaïnen“, Betaïn, Trigonellin, Stachydrin ausführen.

Die folgende Übersicht zeigt eine Reihe solcher Umwandlungen. In einzelnen Beispielen ist es freilich nicht erwiesen, ob die als Umwandlungsprodukte angeführten Basen auch als native Alkaloide vorkommen (s. S. 7) oder erst bei der Isolierung entstehen.

(Morphin) → Cholin → Betaïn.
Nicotin → Trigonellin → Arecaïdin ⇄ Arecolin
Guvacin → Arecaïn
Cuskhygrin → Stachydrin
γ-Coniceïn ⇄ Coniin ← Conhydrin
(γ-Coniceïn ← Conhydrin; Coniin, Conhydrin → Methylconiin)
Methylconiin
Hyoscyamin ⇄ Tropacocaïn; Hyoscyamin ⇄ Atropin
Tropacocaïn ⇄ Atropin → Atropamin → Belladonnin
Tropacocaïn ⇄ Cocaïn; Cocaïn ⇄ Atropin
Cinchonin → Cinchonidin
Cupreïn → Chinin → Chinicin ← Chinidin
Laudanin → Laudanosin ← Papaverin
Morphin → Codeïn ← Thebaïn
Berberin → Canadin
Narcotin → Hydrocotarnin
Dehydrocorydalin → Corydalin
Adenin → Hypoxanthin
Xanthin → Theobromin → Caffeïn
Guanin → Xanthin ⇄ Caffeïn
Xanthin ⇄ Theophyllin ⇄ Caffeïn

Harmalin → Harmin
Harmalin → Harmalol

Aconitin → Pikroaconitin u. a.

Die Synthese der Alkaloide hat heute bereits eine nicht geringe Bedeutung erlangt. Technisch wichtig ist besonders die Darstellung von Caffeïn und Theophyllin aus der Harnsäure des Guano geworden, ferner die Darstellung von Theobromin und Theophyllin nach den verbesserten Methoden Traubes, der von der Cyanessigsäure ausging.

Von partiellen Synthesen sind die drei folgenden von technischem Interesse:

Das Cocaïn gewinnt man im Großen nach Liebermann und Giesel aus dem bei der Verseifung der Gesamtalkaloide der Cocablätter erhaltenen Ecgonin durch Überführung desselben in Benzoylecgonin und Veresterung des letzteren vermittels Methylalkohol und Salzsäure.

Das wertvolle Tropacocaïn wird durch Benzoylierung von Pseudotropin erhalten, das Codeïn durch Ätherifizierung von Morphin nach mehreren Methoden (s. bei Codeïn).

Codeïn und Tropacocaïn finden sich meist nur in geringer Menge neben den Hauptalkaloiden; auch das Cocaïn tritt oft, besonders in javanischen Cocavarietäten, sehr zurück im Vergleiche zu den andern Basen.

Die Vorteile einer synthetischen Darstellung, welche die Überführung in größerer Menge vorkommender, aber pharmazeutisch weniger verwendbarer Begleiter in die geschätzten und wertvolleren Alkaloide ermöglicht, liegen auf der Hand.

Durch Verwendung von Äthyl-, Propylalkohol usw. an Stelle des Methylalkohols gelangt man zu Homologen der natürlichen Alkaloide, die diese mitunter an Brauchbarkeit übertreffen.

Die Zahl der synthetisch erhaltenen Arzneistoffe, die sowohl ihrer chemischen Konstitution, als ihren Eigenschaften nach, den natürlichen Alkaloiden sehr nahe stehen, ist besonders in den letzten Jahren eine ungemein große geworden. Die Prinzipien, nach welchen man bei der Darstellung dieser Verbindungen verfuhr, ergaben sich aus dem Studium der Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution der Alkaloide und ihrer Wirkung auf den tierischen Organismus.

Als eine sehr geeignete Methode zur Darstellung von Alkaloiden und Alkaloid-Homologen erwies sich die Grignardsche Reaktion, die Einwirkung von Magnesiumhalogenalkylen auf Alkaloide in ätherischer Lösung. Derartige Synthesen sind besonders von Freund ausgeführt worden, so u. a. in der Reihe der Chinaalkaloide, beim Cotarnin und Hydrastinin, Berberin, Thebaïn.

VIII. Physiologisches Verhalten der Alkaloide

Phytotoxine

Die physiologisch wertvollen Eigenschaften der Pflanzenbasen, vor allem des Chinins, Morphins und Cocaïns, sind es, welchen diese Körper ihre hohe Wertschätzung verdanken.

Über die Art der Wirkung der Alkaloide hat man heute noch keine klare, umfassende Vorstellung. Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß es sich um Einwirkungen chemischer Art handelt, allein es ist dann notwendig, den Begriff des „Chemischen" recht weit zu fassen.

Zur Erkenntnis der Wechselwirkung zweier Substanzen gehört doch vor allem die Kenntnis des chemischen Baues der in Reaktion tretenden Körper selbst. Bei der Einwirkung von Alkaloiden auf den Organismus oder auf dessen in ihren Lebensfunktionen erhaltenen Teile ist dies nur in geringem Grade der Fall. Vor allem fehlt uns die Kenntnis der Struktur des Protoplasmas, der Struktur der die Lebenserscheinungen tragenden und bedingenden Eiweißkörper. Die chemische Erforschung dieser Stoffe in ihrer natürlichen und uns hier allein interessierenden Form ist uns aber solange unzugänglich, als wir chemische Einwirkungen ausüben, die so weit gehen, daß sie den Zellentod herbeiführen. Denn die so denaturierten Eiweißkörper, über deren strukturellen Bau wir durch die Arbeiten Emil Fischers heute schon eine recht wohlbegründete Anschauung besitzen, sind als funktionslose, dem Wechselspiel der in stetiger Veränderung begriffenen Bestandteile der lebenden Substanz entzogene Verbindungen von den nativen offenbar sehr verschieden.

Wir *müssen* von der systematischen Erforschung der Einwirkung von solchen Körpern, wie es die meisten Alkaloide sind, die nach Aufhören ihres Einflusses die Zellbestandteile in unveränderter oder nicht nachweisbar veränderter Form zurücklassen — gerade von solchen Körpern also, deren physiologisches Verhalten wir studieren wollen —, die besten Hilfsquellen erhoffen, um über den Chemismus der lebenden Materie einige Aufklärungen zu erhalten. Dadurch, könnte man denken, müsse sich ein circulus vitiosus ergeben, da ja wieder zu einer exakten Charakterisierung eines Alkaloids und insbesondere zu seiner Unterscheidung von strukturell identischen, ihm nahestehenden Nebenbasen und künstlichen Isomeren die Kenntnis seines physiologischen Verhaltens oft unerläßlich ist.

Indessen liegen die Verhältnisse lange nicht so schlimm. Auf eine in allen Zügen befriedigende Deutung von Erscheinungen, bei denen lebende Substanz in Aktion gezogen wird, darf man nach dem heutigen Stande unseres Wissens ohnehin nicht hoffen. Sie ist aber auch für

unseren Fall nicht unbedingt notwendig, denn wir können uns damit begnügen, die nach außen sich kenntlich machenden Erscheinungen als Funktionsstörungen der betroffenen Organe zu studieren. Die tatsächlich auftretenden Veränderungen chemischer oder physikalischer Art interessieren uns erst in zweiter Linie, sie sind oft während der Einwirkung oder auch nach Ablauf derselben weder am Organismus noch am zugeführten Gift nachweisbar und daher praktisch nicht vorhanden.

Die sich nach außen projizierenden Erscheinungen sind im allgemeinen von großer Empfindlichkeit, insoweit durch ungemein kleine Gaben große und folgenschwere Wirkungen ausgelöst werden. Diese Tatsache ist es ja, welche die Alkaloide als so wunderbare Körper erscheinen läßt.

Wenn wir unter einem chemischen Vorgang das Zusammentreten von materiell verschiedenen Stoffen nach molekularen Verhältnissen verstehen, so wird es freilich schwer, eine Wirkung, wie etwa jene des Strychnins, als eine chemische deuten zu wollen. Denn wenn schon 0,1 g dieses Giftes einen erwachsenen Mann zu töten vermag, so würde bei gleichmäßiger Verteilung des Alkaloids im Blute auf je 55000 Teile Blut ein Teil Strychnin kommen.

Dennoch ist eine chemische Einwirkung des Strychnins auf den Körper nicht ganz ausgeschlossen, wiewohl es nachweislich wie manches andere Alkaloid den Körper unzersetzt oder zum allergrößten Teil unzersetzt wieder verläßt, und daher sich selbst entweder überhaupt nicht oder nur zu einem kleinen Teil während seines Durchgangs durch den Organismus verändern konnte.

Wenn eine chemische Einwirkung dennoch möglich ist, so ist dies in folgenden Ursachen begründet. Erstens wird die Konzentration des Giftes nie eine so geringe werden können, als es eben angedeutet worden ist, denn der tierische Körper besitzt die merkwürdige Eigenschaft in bestimmten Organen das im Blute kreisende Gift zurückzuhalten und aufzuspeichern (bezw. zu zerstören). Im Beispiel des Strychnins ist es die graue Substanz des Rückenmarks, welcher dieses Selektionsvermögen zukommt. Wenn nun dieses hier konzentrierte Gift irgendwelche für die Lebensfunktionen bedeutsame Wirkung entfaltet, so kann sich diese Wirkung doch wohl nur auf die Eiweißkörper des Protoplasmas beziehen. Das durchschnittliche Molekulargewicht wohl definierbarer Eiweißkörper kann etwa zu 20000 angenommen werden. Die Eiweißmoleküle, um die es sich hier handelt, welche das Hirn, Nervenzellen usw. aufbauen, müssen der größeren funktionellen Beanspruchung dieser Organe entsprechend, als noch weit komplizierter gebaut angenommen werden. Das Molekulargewicht des Strychnins dagegen beträgt 334. Wenn nun tatsächlich ein Molekül des Strychnins ausreicht, ein oder einige wenige Moleküle des großen Eiweißkomplexes zu binden,

so wäre es nicht undenkbar, daß schon sehr geringe Gewichtsmengen des Alkaloids, in molekularen Verhältnissen einwirkend, große Veränderungen herbeiführen könnten. Die Verhältnisse liegen aber wahrscheinlich so, daß das einzelne Molekül des Alkaloides vermöge seiner Struktur die Eigenschaft hat, sich an irgend eines der nebeneinander funktionierenden heterogenen, aber gegenseitig aufeinander angewiesenen Eiweißmoleküle zu heften, und dadurch den ganzen Apparat in seiner Umgebung an seiner gewohnten Arbeit zu stören. Ob nun dieses Anheften als chemischer Vorgang gedeutet wird oder nicht, kommt für das Verständnis desselben wenig in Betracht. Auch die Zuflucht zu katalytischen Erklärungen bringt uns dem Wesen der Erscheinung nicht näher.

Einfacher und den experimentell verfolgbaren Tatsachen näherliegend ist es ja, wenn man die Beeinflussung solcher Giftstoffe auf organisierte Materie nur als einen physikalischen Vorgang auffaßt. In unserem Falle entfernt sich das Strychnin aus dem Körper und speziell aus dem Bereich der Eiweißstoffe, die es durch seine Anwesenheit in ihrer Arbeit verhindert hat, wie sich etwa ein Lösungsmittel aus einer Lösung entfernt, in welcher es die Moleküle voneinander getrennt hatte.

Tatsächlich ist für eine ganze Anzahl von Arzneistoffen, nämlich allen narkotisch wirkenden, zu denen also auch das Morphin gehört, die Art der physikalischen Erklärung gut begründet worden. Overton und H. Meyer waren es besonders, die darauf hinwiesen, daß die narkotische Wirkung im Zusammenhang stehe mit der Löslichkeit der einwirkenden Substanzen in fetten und fettähnlichen Stoffen. Da nun die hier in erster Linie in Betracht kommenden Organe: Gehirn, Nervenzellen, Blutkörperchen, sehr reich an Fett und fettähnlichen Stoffen sind, so ist es tatsächlich sehr wahrscheinlich, daß die Hauptwirkung der Narkotika darin zu suchen ist, daß sie durch ihr Lösungsvermögen einen Teil dieser fettartigen Stoffe entweder wirklich aufnehmen und dem betreffenden Organ entziehen oder doch die Moleküle so weit voneinander zu trennen vermögen, daß ihr Aktionsvermögen unterbrochen oder herabgesetzt wird, was sich bei der Einwirkung auf das Gehirn durch Eintritt von Bewußtlosigkeit des Individuums kundgibt.

Daß indessen auch chemische Umwandlungen sich bei der Einwirkung der Alkaloide vollziehen oder vollziehen können, ist sichergestellt. Über die Veränderungen der Alkaloide selbst siehe später.

In Fällen, wo eine anatomische Veränderung der Gewebe zurückgelassen wird, wo also ein tiefgehender Eingriff des Giftes erfolgt sein muß, wird uns erst die Sektion über die Art dieser Einwirkungen belehren können. So zeigt Cocaïn, wie alle Ecgoninderivate, Degenerationserscheinungen an der Kaninchenleber (Ehrlich). Curare erzeugt Veränderungen in den Nervenfasern (Cavallié). Strychnin in der grauen Substanz der Vorderhörner.

Schließlich ist auch das selektive Anziehungsvermögen gewisser Organbestandteile als eine Affinitätserscheinung, also von chemischen Gesichtspunkten zu betrachten.

Zu manchen Giften ist das Selektionsvermögen wenig entwickelt. Sie wirken dann auf alle Zellen in gleicher Weise. Zu diesen eigentlichen Protoplasmagiften oder antiseptischen Mitteln gehören unter den Alkaloiden nur ganz wenige. Oft kann man ein Alkaloid dadurch zwingen, seine Wirkung nur an einem bestimmten Orte auszuüben, daß man es äußerlich auf einem begrenzten Raum aufträgt, wie beim Cocaïn und anderen Lokalanästheticis, beim Atropin (Einträufeln ins Auge) usw. So kann man bewirken, daß der übrige Organismus von der Wirkung des Giftes kaum berührt wird, während an der Applikationsstelle eine mitunter sehr anhaltende Einwirkung erzielt wird.

Selbst bei mehrere Wochen andauernder Wirkung, wie bei der Pupillenvergrößerung des atropinisierten Auges, bleibt nach dem Aufhören der Wirkung keine nachweisbare Veränderung des Auges zurück. Der Stoffwechsel der betroffenen Zellen wird durch die Gegenwart solcher Gifte meist wenig beeinflußt (siehe dagegen beim Chinin). Nach Entfernung des Giftes treten wieder normale Verhältnisse ein. Ausgenommen sind natürlich Fälle, wo durch eine vollständige Lähmung eines für den Lebensprozeß unentbehrlichen und nicht vertretbaren Organs der ganze Organismus am Weiterfunktionieren gehemmt wird. In solchem Falle, wie bei Lähmung des Atemzentrums oder des Herzens, tritt der Tod des Individuums ein.

Da das einzelne Alkaloid meist auf mehrere Organe gleichzeitig einwirkt, so ist der Gesamteffekt gleich einer Summe von mehreren einzelnen Wirkungen, und es ist Aufgabe des Physiologen, diesen Komplex von Erscheinungen zu analysieren. Zumeist wird eine bestimmte Wirkung ganz besonders hervortreten. Oft wirken die Alkaloide je nach der angewandten Menge sehr verschieden, und man hat es dann in der Hand, durch richtige Dosierung und richtige Art der Verabreichung gewünschte wertvolle Wirkungen hervorzuheben, schädliche Nebenwirkungen zu unterdrücken usw.

Die maximalen Dosen der pharmazeutisch wichtigsten Alkaloidsalze sind nach dem deutschen Arzneibuch festgesetzt zu:

0,001 g	Scopolamin	(Scopolaminum hydrobromicum),
0,001 g	Atropin	(Atropinum sulfuricum),
0,001 g	Physostigmin	(Physostigminum salicylicum),
0,005 g	Veratrin	(Veratrinum),
0,01 g	*Strychnin*	*(Strychninum nitricum),*
0,02 g	Pilocarpin	(Pilocarpinum hydrochloricum),
0,02 g	Apomorphin	(Apomorphinum hydrochloricum),
0,03 g	Morphin	(Morphinum hydrochloricum),

0,03 g	Hydrastinin	(Hydrastininum hydrochloricum),
0,05 g	Cocaïn	(Cocaïnum hydrochloricum),
0,1 g	Codeïn	(Codeïnum phosphoricum),
0,5 g	Caffeïn.	(Coffeïnum).

Die Wirkungsweise der Salze ist von jener der freien Basen wenig verschieden. Ein Unterschied ist nur bedingt durch die meist größere Löslichkeit der Salze, die eine raschere Resorption und damit eine intensivere, aber weniger lang anhaltende Wirkung zur Folge hat.

Die Wirkungsdauer der Alkaloide ist im allgemeinen eine sehr verschiedene; manche werden rasch aufgenommen und rasch wieder aus dem Organismus entfernt. Bei solchen, die vom Körper nicht verändert werden und nur langsam zur Ausscheidung gelangen, dürfen weitere maximale Gaben nicht früher gereicht werden, ehe man sicher ist, daß die vorher gegebene Ration bereits vollständig aus der Blutbahn verschwunden ist, da sonst Verstärkung, Kumulierung der Wirkung eintreten kann. Dies ist besonders beim Strychnin zu beachten. Die maximale Dosis pro Tag beträgt bei diesem Alkaloid auch nur das Doppelte der maximalen Einzeldosis, während diese bei anderen Alkaloiden ein Drittel der Tagesdosis ausmacht.

Wir geben im folgenden eine Übersicht über die sehr verschiedenen Arten, in welcher Alkaloide zu wirken vermögen. Sie sind vor allen anderen Arzneimitteln ausgezeichnet durch die Spezifizität der Wirkung auf ganz bestimmte Regionen des Nervensystems. Sie wirken auf zentrale oder periphere Apparate, nicht aber, mit Ausnahme des Cocaïns, auf die fortleitenden Nervenfasern. Sie vermögen die Funktion von Nerven oder Muskeln nicht qualitativ, sondern bloß quantitativ zu beeinflussen. Sie vermögen sie entweder zu erregen oder zu lähmen.

Wirkung auf das zentrale Nervensystem, erregend	Caffeïn, Atropin.
Wirkung auf das zentrale Nervensystem, beruhigend	Morphin, Scopolamin.
Wirkung auf periphere Nerven:	
Sensible Nervenendigungen lähmend (Lokalanästhetica)	Cocaïn.
Sekretorische Nervenendigungen erregend .	Pilocarpin.
„ „ lähmend . .	Atropin, Scopolamin.
Motorische Nervenendigungen lähmend . .	Curarin.
Blutdruck steigernde Mittel	Adrenalin.
Blutstillende Mittel (Hämostatica)	Cotarnin.
Die Körpertemperatur herabsetzende Mittel (Antipyretica)	Chinin.
Wehentreibende Mittel (Abortiva)	Ergotinin.

Brechmittel (Emetica)	Apomorphin, Emetin.
Fäulniswidrige Mittel (Antiseptica)	Chinin.
Wirkung auf den Stoffwechsel	Chinin.
Pupillen erweiternde Mittel (Mydriatica) . .	Atropin.
Pupillen verengende Mittel (Myotica) . . .	Physostigmin.
Harntreibende Mittel (Diuretica)	Theobromin.
Mittel zur Erhöhung der Sexualerregbarkeit (Aphrodisiaca)	Yohimbin.
Wurmmittel (Anthelminthica)	Pelletierin.

Damit ist die Zahl der spezifischen Wirkungen noch keineswegs erschöpft. Die genannten Alkaloide sind nur als markanteste Typen zu betrachten.

Die unverletzte Haut nimmt nur flüchtige Stoffe auf oder solche feste, die sich in fettlösenden, flüchtigen Stoffen gelöst befinden. Schleimhäute sind dagegen zur Aufnahme viel geeigneter; so wirkt Cocaïn auf Schleimhäute anästhesierend, nicht aber auf die mit Epidermis bedeckte Haut.

Die Aufnahme durch den Mund als die natürlichste kommt für Stoffe, die in so geringer Menge wirken, nicht immer in Betracht. Sie wird vor allem dort angewendet, wenn es sich um Einnahme von alkaloidhaltigen Lösungen und Extrakten handelt (Chinawein, Zeitlosenwein, Opiumtinkturen usw.).

Die Aufnahme durch den Mund hat oft den Nachteil, das die Resorption nur nach und nach vor sich geht und durch die langsame Aufnahme durch das Blut die volle Wirkung der Dosis nicht zustande kommt, um so mehr als manche Alkaloide sehr schnell wieder ausgeschieden werden. Auch wegen ihres sehr bitteren Geschmacks werden manche Alkaloide nur ungern eingenommen. In solchem Falle werden sie, wie z. B. beim Morphin, öfters durch den Dickdarm zugeführt.

Soll eine prompte und sichere Wirkung erzielt werden, so bedient man sich, vornehmlich beim Tierexperiment, der intravenösen Injektion. Diese ist besonders auch bei solchen Giften angezeigt, die schneller ausgeschieden werden, als ihre Aufsaugung durch die Resorptionsorgane geschehen würde. Intravenöse Injektionen sind nicht ohne Gefahr für das behandelte Individuum. Die Einwirkung ist für ohnehin stark wirkende Mittel eine allzu unvermittelte. Vielfach benutzt man an ihrer Stelle, besonders bei der Anwendung am Menschen, die subkutane Injektion, die Einspritzung des Alkaloids in Form eines leicht löslichen Salzes in das Zellgewebe der Unterhaut, von wo es durch die Kapillaren der Blutgefäße allmählich aufgenommen wird.

Je nach der Art der Einnahme ist die Wirkung, wie schon angedeutet wurde, oft eine recht verschiedene. So wirkt Curarin per os

sehr wenig, da es sehr schnell ausgeschieden wird, eingespritzt aber schon in ganz geringen Mengen, und zwar selektiv bloß auf die motorischen Nervenendigungen. Atropin hingegen wirkt innerlich genommen ungemein giftig, während es bei der Einträufelung ins Auge zwar eine starke Reaktion hervorruft, bei der kleinen Dosis aber, die hierzu nötig ist, den übrigen Organismus kaum beeinflußt.

Ebenso wie die Art der Einverleibung des Giftes spielt auch die Wahl des Versuchstieres eine wichtige Rolle für die Art der physiologischen Wirkung. Die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen sind verschiedene, je nachdem man die Versuche an Kaltblütlern, z. B. Fröschen, oder an Warmblütlern, Kaninchen, Ratten, Hunden, Katzen, anstellt.

So wirkt z. B. das bei Warmblütlern so ungemein giftige Colchicin nicht auf Frösche. Das Gelsemin hingegen erwies sich Warmblütlern gegenüber weniger giftig als Kaltblütlern.

Besonders widerstandsfähig gegen Alkaloide sind die Insekten. Niederste Organismen werden von Alkaloiden in ihrer Lebenstätigkeit selten gehindert. Lösungen mancher Alkaloide sind sogar dem Verderben durch Entwicklung von Pilzkulturen ausgesetzt, wie z. B. jene des Cocaïns. Hier wirkt also das Alkaloid geradezu als Nährstoff. Eine Ausnahme bildet das Chinin, welches die Erreger der Malaria abtötet. Sonst sind aber spezifische Wirkungen auf Krankheitserreger nicht bekannt geworden, und es ist daher wenig Aussicht vorhanden, daß zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten die Pflanzenbasen je eine Rolle spielen werden.

Auf verschiedene Säugetiere wirken die Alkaloide mitunter recht ungleich, so daß vom Tierexperiment auf die Wirkung beim Menschen nie ohne weiteres geschlossen werden kann. Während Atropin für den Menschen ein heftiges Gift ist, ist es für Kaninchen ganz unwirksam; sie können sich von den Blättern der Tollkirsche nähren, ohne Schaden zu nehmen. Cinchonin erzeugt bei manchen Tieren Krämpfe, nicht aber beim Menschen. Codeïn ist für Kaninchen weit giftiger als Morphin, während der Mensch die etwa 10–20mal größere Dosis Codeïn als Morphin vertragen kann. Am ähnlichsten dem Menschen verhält sich vielen Alkaloiden gegenüber die Katze. Dies zeigt sich besonders bei der Betrachtung der Wirkungen des Morphins, welches auf den Menschen in geringerer Menge von größerem Einfluß ist als auf jedes andere Tier. Während die Katze gegen dieses Gift ebenfalls sehr empfindlich ist, zeigen andere Tiere eine weitgehende Toleranz. Die zehnfache Menge jener, die beim Menschen bereits Schlaf erzeugt, ist auf das Huhn noch ohne Wirkung. Bei der Ziege ruft das tausendfache jener Dosis zwar Vergiftungserscheinungen hervor, ohne indessen Schlaf zu bewirken. Manche Alkaloide — und speziell das Morphin ist hier wieder ganz besonders zu

erwähnen — wirken auf verschiedene Menschen in ungleicher Weise, je nach dem Alter, dem Ernährungs- und psychischen Zustand, dem Geschlecht usw. Kleine Kinder sind im allgemeinen gegen Gifte sehr empfindlich, ganz besonders aber gegen Morphin. Idiosynkrasien, die sich im Auftreten von Nesselausschlägen auch äußerlich kundgeben, zeigen gewisse Personen bei der Einnahme von Morphin und Chinin. Auch gegen Cocaïn verhalten sich die Menschen recht ungleich. Da diese Alkaloide auch zugleich die am meisten angewendeten sind, bei denen also ein großes Erfahrungsmaterial zur Verfügung steht, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß man auch beim Gebrauche anderer Pflanzenbasen solche Erscheinungen wahrnehmen würde, wenn eine größere Zahl von Beobachtungen an verschiedenen Menschen gesammelt werden könnte.

Von ganz besonderem Einfluß auf die ungleiche Wirkungsweise gewisser Alkaloide, wie Morphin, Cocaïn, Nicotin, erwies sich der Faktor der Gewöhnung. Eine Gewöhnung an Morphin erfolgt verhältnismäßig schnell und zwar sowohl beim Menschen als bei Tieren. Mit Cocaïn und Nicotin dagegen konnte im Tierversuch keine Gewöhnung erzielt werden.

Über die Ursachen der Gewöhnung sind eine Reihe von Vermutungen geäußert worden; indessen läßt sich nichts Allgemeines darüber sagen. Die Gewöhnung ist bei jedem der in Betracht kommenden Gifte auf spezielle Ursachen zurückzuführen. Meist sind mehrere Faktoren gleichzeitig maßgebend, das Maß ihres Einflusses ist aber bei verschiedenen Versuchsanordnungen, je nach der Tierart usw., so verschieden, daß wir tatsächlich auch bei keinem einzigen dieser Gifte eine vollkommen befriedigende Erklärung für das Zustandekommen der erworbenen Resistenz besitzen.

Bei der Gewöhnung an jene uns heute chemisch noch wenig bekannten Körper, die wir als Toxine bezeichnen (Immunität), nimmt man jetzt allgemein die Bildung von sogenannten Antitoxinen im Blute an, welche die Wirkung des Giftes aufheben. Da aber nach der maßgebenden Ansicht Paul Ehrlichs eine Antitoxinbildung für chemisch definierbare Stoffe nicht in Betracht zu ziehen ist, so ist diese Art der Erklärung einer Gewöhnung an die Wirkung eines Pflanzenalkaloids vorläufig außer acht zu lassen. Nicht unerwähnt soll es aber bleiben, daß auch in Pflanzen mehrere Substanzen gefunden wurden, die sich den Toxinen niederster Lebewesen sehr ähnlich verhalten und diesen sowie jenen ebenfalls als Toxine bezeichneten Giftstoffen mancher Tiere, wie Schlangen, Kröten, Spinnen usw., an die Seite gestellt werden können.

Als **Pflanzentoxine** sind beschrieben worden:

Das **Ricin** der Samen von Ricinus communis und einiger verwandter Arten (Euphorbiaceen), durch Stillmark 1889 zuerst näher bekannt

geworden. Ähnliche, wenn auch weniger wirksame Toxine finden sich in mehreren anderen Euphorbiaceen, so das **Crotin** in Croton tiglium (Stillmark, 1889), ferner die „Toxalbumosen“ von Garcia nutans, Omphalea megacarpa und O. triandra (Cash, 1908). Das **Abrin** oder **Jequiritin** der Jequiritysamen, den Samen von Abrus precatorius, einer tropischen Papilionacee, wurde 1884 von Bruylants und Vennemann entdeckt. Schließlich sei noch das **Robin** der Rinde von Robinia pseudacacia, der falschen Akazie (Papilionaceen), genannt, entdeckt 1890 von Power und Cambier.

Alle diese Gifte unterscheiden sich in mehreren wesentlichen Punkten von den Pflanzenalkaloiden.

Sie sind kolloidale, sehr hochmolekulare Stoffe, die noch nicht vollständig frei von anderen Verbindungen dargestellt werden konnten und deren chemischer Bau uns vorläufig noch ganz fremd ist. Sie lassen sich einzig durch die Art ihrer physiologischen Wirkung näher charakterisieren. Da sie, wie besonders das weitaus am besten studierte Ricin, in verschiedener Richtung wirksam sind, ist es unsicher, ob wir es mit einheitlichen Substanzen zu tun haben, die in sich mehrfache Fähigkeiten vereinigen, oder ob es sich um Gemische verschiedener Substanzen mit je einer besonders hervortretenden Eigenschaft handelt.

Sie vermögen im Tierkörper Antitoxine und dadurch eine weitgehende Immunität desselben gegen ihr Gift zu erzeugen. Sie sind sehr empfindlich gegen chemische, aber auch gegen physikalische Einflüsse, ähneln dadurch den Enzymen, können aber nicht wie diese fermentative Prozesse ausführen.

Von den Bakteriengiften unterscheiden sie sich durch die geringe Spezifizität ihrer Wirkung. Ricin wirkt zwar auf verschiedene Tiergattungen nicht in gleicher Weise, der Unterschied in der Wirkung ist aber kein großer und entspricht etwa jenem, der beim physiologischen Verhalten von Alkaloiden beobachtet wird.

Das Ricin erzeugt gesteigerte Körpertemperatur und schnelle Abnahme des Gewichts. Nach etwa einem Tage treten die tötlichen Erscheinungen auf, die mit zentraler Lähmung enden. Es vermag die roten Blutkörperchen zu aglutinieren, in größeren Dosen wirkt es hämolytisch. Die Blutkörperchen ballen sich zusammen und sinken zu Boden, dann tritt der Blutfarbstoff aus der Masse heraus. Ricin bringt auch Milch, Hühnereiweiß usw. zur Gerinnung.

Eine spezifische Wirkung, die noch mehr dem Abrin zukommt, ist jene auf die Bindehaut des Auges.

Das Ricin wirkt nach Ehrlich bei subkutaner Injektion schon in Mengen von 0,03 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Das Abrin ist weniger giftig, noch weniger die anderen Pflanzentoxine, immerhin ist ihre Giftigkeit eine sehr große. So sind auch mehrere Vergiftungsfälle durch Akazienrinde bekannt geworden.

Per os eingenommen ist Ricin etwas weniger giftig, doch sollen bereits 0,18 g genügen, um einen erwachsenen Mann zu töten. In dieser Beziehung übertrifft das Ricin noch die Bakterientoxine an Giftigkeit, denn diese sind gegen Verdauungsfermente weniger widerstandsfähig und werden von ihnen abgebaut. Vom Ricin wird dagegen angegeben, daß es weder von Pepsin und Salzsäure noch von Trypsin zerstört wird. Jacoby will durch Einwirkung von Trypsin das wirksame Prinzip von dem abgebauten Eiweiß des Rohpräparates getrennt haben. Dem Ricin sollte daher, wie auch anderen Toxinen, die man in den letzten Jahren in reinerer Form erhalten hat, nicht der Charakter eines Eiweißkörpers zukommen.

Dem stehen aber die Angaben des besten Kenners pflanzlicher Eiweißstoffe, Osbornes, gegenüber. Osborne vermochte Präparate von Ricin zu erhalten, die noch bei einer Dosis von 0,002 mg pro Kilogramm bei Kaninchen tödlich wirkten, also das gewöhnliche Ricin noch bedeutend an Giftigkeit übertrafen. Durch Trypsin wurden aber die physiologischen Eigenschaften zerstört. Osborne meint, daß das Ricin mit dem Albumin der Samen vielleicht identisch sei.

(Osborne, Mendel u. Harris: Ztschr. anal. Ch., **46**, 213.)

Wie wenig wir heute imstande sind, diese und ähnliche Giftstoffe gegen andere Gruppen von mehr oder weniger bekannten Stoffen abzugrenzen, zeigt sich z. B. auch an den Toxinen von Amanita phalloides, dem Knollenblätterschwamm. In diesem Pilze sowie in einigen nahe verwandten Arten fanden Abel und Ford ein Hämolysin, das Amanitahämolysin (Koberts Phallin), welches sie als ein stickstoffhaltiges Glukosid ansprechen. Bei der Spaltung mit Säuren wurde eine Pentose, Ammoniak und Methylamin, erhalten. Dagegen soll das Amanitatoxin, aus dem gleichen Pilze von Schlesinger und Ford erhalten, kein Glukosid, aber auch kein Alkaloid oder Eiweißstoff sein. Beide Gifte sind schwefelhaltig. Es ließ sich eine Immunität gegen sie erzielen.

(Abel u. Ford: Arch. P. Ph. Schmiedebergfestschrift 1908, S. 8.)

Wir haben es hier also mit Substanzen zu tun, die ihrem Vorkommen, ihrem chemischen und physiologischen Verhalten nach einen Übergang zu bilden scheinen zwischen Bakteriengiften, pflanzlichen und tierischen Toxinen, Toxalbuminen, Glukosiden und Alkaloiden.

Als Ursachen der Gewöhnung des Körpers an die alkaloidischen Gifte kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Eine zelluläre Anpassung gewisser Organe an das Gift, die es mit sich bringt, daß dieselben in immer geringerem Maße durch

die Gegenwart des schädigenden Stoffes alteriert werden. Eine solche Anpassungsfähigkeit exakterweise nachzuweisen ist jedoch bisher nicht möglich gewesen. Man nahm daher zu dieser Erklärungsweise der Gewöhnung nur dann seine Zuflucht, wenn die im folgenden angeführten Möglichkeiten ausgeschlossen werden mußten oder keinen *vollkommen befriedigenden Aufschluß brachten.*

2. Die Gewöhnung an das Gift beruht auf der rascheren Entfernung desselben aus dem Organismus.
3. Die Gewöhnung ist zurückzuführen auf eine nach und nach immer größer werdende Zerstörungsfähigkeit für das Gift oder
4. auf eine erworbene Überführungsfähigkeit desselben in eine unschädliche Form durch Unlöslichmachung oder Paarung mit entgiftenden Komponenten.

Eine zelluläre Anpassung des Organismus ist z. B. beim Gebrauch des Caffeïns anzunehmen; beim Morphin handelt es sich nachgewiesenermaßen um eine vergrößerte Zerstörungsfähigkeit des Organismus für das Gift, allein auch in diesem, noch am besten untersuchten Falle wird man ohne die Annahme einer erworbenen zellulären Anpassung, die mit der vermehrten Zerstörungsfähigkeit parallel geht, nicht allen Versuchsergebnissen gerecht werden können.

Da mit der Art der Applikation des Giftes sich auch seine ganze Wirkungsweise ändern kann, so ist es nicht ausgeschlossen, daß bei veränderter Art der Eingabe auch ein an das spezielle Gift gewöhntes Individuum wieder zu reagieren vermag. Solche Verhältnisse hat Cloëtta für die Gewöhnung an Arsen nachgewiesen.

Über das Schicksal, welches die Alkaloide bei ihrem Durchgang durch den Tierkörper erleiden, läßt sich wenig Allgemeines sagen. Der Organismus hat das Bestreben, sich der eingenommenen Giftstoffe zu erwehren und sie unschädlich zu machen; dies geschieht jedoch in sehr verschiedener Weise. Nur wenige Alkaloide werden im Organismus zerstört, wie z. B. das Chinin, die meisten gehen entweder unzersetzt hindurch oder werden nur teilweise abgebaut. Dies gilt auch für ungemein wirksame Alkaloide, wie Atropin und Strychnin, ebenso für das Morphin bei akuten Vergiftungen. Von einer Entgiftung des Organismus durch Zerstörung des Alkaloids kann daher im allgemeinen nicht die Rede sein.

In einzelnen Fällen konnte freilich ein Abbau zu weniger wirksamen Derivaten konstatiert werden. So wird z. B. Caffeïn im menschlichen Körper teilweise entmethyliert und in Theophyllin und Methylxanthine verwandelt.

In mehreren anderen Fällen scheint aber das Oxydationsvermögen des Körpers das eingenommene Alkaloid geradezu zu aktivieren. So ist nach Jacoby das Colchicin selbst nicht wirksam, und wird es erst durch

Oxydation zum Oxydicolchicin. Vom Cinchonin wird angenommen, daß es erst durch die in p-Stellung zum Chinolinstickstoff im Organismus sich vollziehende Oxydation seine Wirkung entfaltet und erklärt so seine dem Chinin ähnliche, aber viel unsicherere Wirksamkeit.

Die Ausscheidung der Alkaloide aus dem Körper erfolgt zumeist *durch den Harn, seltener, wie z. B. beim Morphin, mit den Fäces.*

Zu den Pflanzenalkaloiden haben wir auch mehrere Substanzen zu zählen, die sich als ständig auftretende Endprodukte des menschlichen Stoffwechsels vorfinden. So bilden sich Indol und Skatol im Darmrohr; sie werden dann zu Indoxyl bezw. Skatoxyl oxydiert und hierauf wie manche anderen schädlichen Stoffe in Form von ungiftigen gepaarten Verbindungen mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure ausgeschieden. Ob das Trimethylamin ein normaler Bestandteil des Harns ist, ist heute noch unentschieden.

Basen, welche durch die Nahrungsmittel normalerweise aufgenommen werden, sind ohne schädliche Wirkung auf den Organismus. Solche Basen sind die Aminosäuren und Diaminosäuren als Eiweißfragmente, das Cholin, die Betaïne usw.

Der Abbau der Purine, die mit der Nahrung entweder als solche oder als Bestandteile von Nucleïnen aufgenommen werden, erfolgt je nach der Tierart in sehr verschiedener Weise. Es ist bekannt, daß die Exkremente von Schlangen vorwiegend aus Harnsäure bestehen, dem Oxydationsprodukt der Purinbasen.

Der abnormale Abbau der Purinkörper im Organismus des Menschen, wahrscheinlich durch Schädigung der Funktion spezifischer Fermente verursacht, gibt Anlaß zur vermehrten Ablagerung von Harnsäure und damit zu dem als Gicht bezeichneten Leiden.

Unter den Organen, die vornehmlich Alkaloide zurückzuhalten und daher entgiftend zu wirken vermögen, kommt besonders die Leber in Betracht.

Um eine Entgiftung auf künstlichem Wege herbeizuführen, verwendet man verschiedene Mittel von meist recht problematischem Wert. Man sucht entweder auf rein chemischem Wege durch Gegenmittel, sei es durch Unlöslichmachung, sei es durch Veränderung, das eingenommene Gift unschädlich zu machen, oder man sucht die Wirkung durch einen Antagonisten zu paralysieren.

Die Verabreichung von solchen Gegenmitteln, wie Gerbsäure etwa, die das Alkaloid in unlösliche und damit nicht resorbierbare Form überführen sollten, hat sich nicht bewährt, wie ja auch bei anderen Vergiftungen, z. B. bei der Sublimatvergiftung, die Eingabe von Eiweißstoffen nicht immer von Erfolg ist, da es in allen Fällen sehr zweifelhaft ist, ob das Gegenmittel das Gift auch tatsächlich im Organismus treffen wird, da ferner in vielen Fällen die Giftwirkung bereits mit der Be-

rührung von Gift und Gewebe erfolgt und daher jeder nachträgliche Eingriff illusorisch wird, schließlich und nicht zuletzt auch aus dem einfachen Grunde, weil alle diese Verbindungen im Darm wieder aufgespalten werden oder werden können, und das Gift daher wieder zur Einwirkung gelangen kann. Daß dies speziell für Gerbsäureverbindungen gelten muß, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß zahlreiche Alkaloide sich in Form von unlöslichen gerbsauren Salzen in den Pflanzenteilen vorfinden und dennoch ihre volle Wirkung auszuüben vermögen. Überhaupt ist die chemische Beeinflussung eines einmal dem Organismus einverleibten Giftes nur in ganz wenigen Fällen möglich. Bekannt ist die Möglichkeit, Blausäure und Nitrile in Sulfocyanide durch Sulfhydratlösungen oder Thiosulfat zu verwandeln. Für Alkaloide kommt aber eine solche chemische Einwirkung kaum in Betracht. So ist es z. B. recht zweifelhaft, ob die Einnahme einer verdünnten Kaliumpermanganatlösung die Oxydation des Morphins zum unwirksamen Pseudomorphin in Vergiftungsfällen beschleunigen kann; denn es muß angenommen werden, daß das leicht reduzierbare Permanganat, noch ehe es mit dem Morphin *in Berührung kommt, bereits durch die Einwirkung auf die organische Materie seiner Oxydationsfähigkeit und Löslichkeit beraubt wird.*

Dagegen kann man durch richtige Anwendung von physiologisch im entgegengesetzten Sinne wirkenden Mitteln, Antagonisten, in vielen Fällen die Giftwirkung oder doch einzelne ihrer Symptome aufheben. So wirken dem lähmenden Curarin Physostigmin und Strychnin entgegen, *dem Atropin besonders das Physostigmin, das Muscarin, dann das Pilocarpin*, Nicotin u. a.

In dieser Beeinflussung des Nervensystems nach gewünschter Richtung liegt auch der größte Wert der Alkaloide für die Medizin. Sie sind, wie schon bemerkt wurde, keine Heilmittel, aber ausgezeichnete Mittel zur Bekämpfung von Symptomen, insbesondere zur Milderung und Unterdrückung von Schmerzen. Hierher gehören in erster Linie das Morphin, das Cocaïn und die synthetischen Lokalanästhetica, das Chinin und die modernen Antineuralgica.

In einigen Fällen empfahl sich die gleichzeitige Anwendung mehrerer Alkaloide, wie Morphin und Atropin, Cocaïn und Adrenalin.

IX. Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei den Alkaloiden

Der Wunsch, zu neuen wertvollen Arzneistoffen zu gelangen, hat ein eifriges Studium der Alkaloide in der Richtung, die für die physiologische Wirkung maßgebenden Faktoren aufzufinden, zur Folge gehabt. Die Arzneimittelsynthese hat auch positive Ergebnisse gezeitigt, und zwar vornehmlich im Gebiete der Lokalanästhetica, Antipyretica und Antineuralgica. Das Studium der Molekularstruktur der Alkaloide offenbarte gewisse Gesetzmäßigkeiten über die Rolle, welche den einzelnen chemischen Gruppen für das Zustandekommen der Wirkung zuzuschreiben ist.

Die Stammsubstanz der organischen Basen, das Ammoniak, ist ein heftiges Krampfgift. Durch den Eintritt von Alkylen wird seine Wirkung sehr abgeschwächt. Ähnlich den hypnotisch wirkenden Kohlenwasser*stoffen bringen die Alkyle in den Ammoniakrest eine hypnotische Komponente hinein, die der krampferregenden* entgegenwirkt. Bei der vollständigen Alkylierung unter Bildung der Ammoniumbasen tritt eine neue Erscheinung auf, die allen quaternären Basen in mehr oder weniger ausgesprochener Weise zukommt, die Fähigkeit nämlich, die Endigungen der motorischen Nerven zu lähmen (s. bei Curarin).

Bei den Alkaloiden wird im allgemeinen durch die Alkylierung am Stickstoff die Wirkung gesteigert. Dies zeigt sich auch schon beim Eintritt von Alkylgruppen in den Pyridin- und Piperidinring. Dabei wurde gefunden, daß die Äthylderivate meist die natürlich vorkommenden Methylderivate an Wirksamkeit übertreffen; sie werden noch überboten durch die Wirksamkeit der Verbindungen, die bei Eintritt des Propylrestes entstehen, während noch höhere Alkyle wieder ein Herabsinken der Wirkung verursachen. Von geringerer Bedeutung ist die Art des Alkyls bezw. des alkoholischen Restes beim Verschluß der Carboxylgruppe; denn hier handelt es sich weniger um den Einfluß der eintretenden Gruppe, als um das Wiedererscheinen einer physiologischen Wirkung, die durch die Gegenwart einer freien Carboxylgruppe verhindert wurde (Arecaïdin, Benzoylecgonin, Colchiceïn, Yohimboasäure). Es muß angenommen werden, daß die freie Säuregruppe dadurch die Wirkung aufhebt, daß sie vermöge ihrer Affinität zu basischen Zellbestandteilen den Angriffspunkt des ursprünglichen Molekularkomplexes verändert, dessen Wirksamkeit mit der Verschließung dieser Gruppe wieder beginnt.

Von verschiedenem Einfluß erwies sich der Ersatz eines Wasserstoffs im Hydroxylrest durch die Methylgruppe. Ihr Eintritt kann die

Wirkung des ursprünglichen Alkohols oder Phenols mildern, aber auch verstärken.

Auch dem Auftreten von Methoxylgruppen ist in verschiedenen Fällen ungleiche Bedeutung beizumessen. Der Eintritt einer Methoxylgruppe in den Benzolkern des Isochinolinrestes verändert die Wirkung sehr im Molekül des Narcotins, das zu dem narkotisch unwirksamen, aber weit giftigeren Hydrastin wird. Das sehr unsicher wirkende Cinchonin geht in das wertvolle und prompt wirkende Chinin über. Dagegen wird im Strychninmolekül durch den Eintritt zweier Methoxylgruppen (Brucin) die Wirkung sehr verringert.

Da der pharmakologische Effekt wesentlich von der Art und der gegenseitigen Stellung der verschiedenen chemischen Gruppen abhängt, ist es verständlich, daß der Natur der Stammsubstanz nicht jene Rolle zukommt, die man ihr a priori vielleicht zusprechen möchte. So wirken Pyrrolidin und Piperidin ganz ähnlich, was sich auch in ihren nächsten Derivaten kenntlich macht. Durch Eintritt des Benzolrings wird die Wirkung vom Pyridin zum Chinolin vergrößert; in den Derivaten gilt dies nur für die antiseptische Wirkung, besonders wenn Phenolgruppen auftreten, die allgemeinen Giftwirkungen sind dagegen stärker bei den Abkömmlingen des Pyridins. Bei der Untersuchung der fiebermildernden Eigenschaften vieler synthetischer Substanzen hat es sich gezeigt, daß es ziemlich gleichgültig war, ob man von Derivaten des Chinolins oder des Isochinolins ausging. Das Vorhandensein des Benzolkerns scheint aber nötig zu sein, denn von Pyridinverbindungen sind keine Antipyretica zu erhalten gewesen.

Von sehr großem Einfluß auf die Giftigkeit ist das Vorhandensein von Säureresten. Die Carboxylgruppe schwächt, wie wir schon bemerkt haben, die Wirkung des basischen Restes ab. Die Aminosäuren des Eiweiß sind ja geradezu als Nahrungsmittel anzusehen; bei der Abspaltung von Kohlensäure durch Mikroorganismen entstehen dann oft wirksame Amine (s. z. B. beim p-Oxyphenyläthylamin).

Wichtig sind Säuregruppen und insbesondere der Rest der Benzoësäure zum Zustandekommen der lokalanästhetischen Wirkung (Cocaïne). Das Aconin wird durch die Benzoylierung nur wenig aktiviert; durch den Eintritt des Acetylrestes entsteht aber dann aus dem Benzoylaconin das höchst giftige Aconitin. Auch bei mehreren anderen Alkaloiden ist es die Acetylgruppe, die die Giftwirkung sehr zu steigern vermag. So erhält man aus dem Morphin durch Acetylieren das ungemein giftige Diacetylmorphin oder Heroin. Als Erklärung dieser Erscheinung kann man die gleiche Vorstellung heranziehen, wie bei der Erhöhung der Wirkung durch Esterifikation von Carbonsäuren. Tatsächlich ist die Acylierung nichts anderes als eine Esterifikation bezw. Ätherifikation; denn durch den Eintritt des Säurerestes werden alkoholische oder pheno-

lische Hydroxylgruppen geschlossen und dadurch der Verankerungspunkt des ursprünglichen Moleküls in den Geweben verändert. In ganz anderer Weise macht sich der Eintritt von Säuregruppen, speziell des Essigsäurerestes bei Anilinderivaten geltend. Hier erfolgt eine Herabsetzung der Giftwirkung (Antifebrin, Phenacetin).

Freie Hydroxylgruppen erzeugen im allgemeinen Wirkungen auf das Gehirn. Beim Morphin werden durch Verschluß dieser Gruppen krampferregende Verbindungen erhalten. Bei mehreren Alkaloiden, wie Coniin und Caffeïn, wird durch Hydroxylierung eine Abnahme der Wirkung hervorgerufen.

Durch die Hydrierung heterocyklischer Verbindungen wird der pharmakologische Effekt sehr gesteigert. So wird das wenig giftige Pyridin in das Piperidin übergeführt, welches in mehrfacher Richtung, als Krampfgift, Blutdruck steigernd usw., wirkt. In ähnlicher Weise nimmt die Wirkung zu vom Pyrrol zum Pyrrolin und Pyrrolidin; vom Chinolin zum Tetra- und Dekahydrochinolin; vom Indol zum Dihydroindol. Die Ursache dieser Erscheinung bei Pyridinderivaten ist wohl zum Teil in der größeren Wirksamkeit der sekundären Iminogruppe gegenüber dem tertiären Stickstoff zu suchen. Damit steht auch die größere Wirksamkeit des Pyrrols dem Pyridin gegenüber im Einklang.

Der Einfluß der Hydrierung macht sich bei einer Reihe von Alkaloiden in sehr charakteristischer Weise geltend. Das wenig wirksame Papaverin wird durch Hydrierung und Methylierung am Stickstoff zum sehr giftigen Laudanosin, das Conyrin zum weit giftigeren Coniin; das im Chinolinkern hydrierte Hydrochinin ist giftiger als Chinin, das Nicoteïn giftiger als Nicotin usw.

Auf andere Verhältnisse stößt man bei der Hydrierung ungesättigter Seitenketten. Mehrere Alkaloide, wie Chinin, Cinchonin, γ-Coniceïn und Neurin, enthalten den Vinylrest, der im allgemeinen die Wirkung stark erhöht. So ist Neurin etwa zwanzigmal giftiger als Cholin, γ-Coniceïn etwa ebensovielmal giftiger als Coniin. Dagegen wird durch die Anlagerung von Wasserstoff an die ungesättigte Seitenkette des Chinins die Wirkung kaum geändert.

Wenn sich also, wie wir sehen, gewisse Regelmäßigkeiten im Zusammenhang zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution ergeben haben, so ist doch unsere heutige Kenntnis dieser Verhältnisse noch eine recht mangelhafte. Um so mehr sind die Erfolge, die schon heute in der Synthese nützlicher Arzneistoffe erzielt worden sind, anzuerkennen, die zu einer Zeit bereits eingesetzt hat, in welcher die Konstitution der wichtigsten Verbindungen, deren Wirkung man nachzuahmen strebte, nur wenig bekannt war. Die Erfolge beziehen sich aber auch nur, soweit nicht ein glücklicher Zufall mit im Spiel war, auf Modifikationen, die sich durch Einführung neuer Gruppen oder

Veränderung ihrer Stellung ergeben haben. Chemische Verbindungen mit neuen Wirkungen sind bis jetzt noch nicht gefunden worden. Der Wert dieser synthetischen Versuche liegt aber vornehmlich in dem Umstand, daß durch zweckentsprechende Auswahl der allein nützlichen Komponenten alkaloidähnliche Stoffe dargestellt werden konnten, die einfacher gebaut als die natürlichen, vielfach auch frei von unerwünschten oder schädlichen Nebenwirkungen waren. Für das Zustandekommen der Hauptwirkung ist eben manchmal ein großer Teil des Moleküls entbehrlich, und es ist auch nicht von vornherein anzunehmen, daß die Gruppierung der wirksamen chemischen Reste die denkbar günstigste ist. Auch haften den natürlichen Alkaloiden mitunter Mängel an, die im Laboratorium des Chemikers zu beheben sind. Alkaloidlösungen von ungenügender Haltbarkeit können sterilisiert werden; zu leicht lösliche und daher zu schnell wirkende Alkaloide können durch Herstellung schwer löslicher Salze (Tannate) in eine Form gebracht werden, in der sie erst im Darm wieder aufgespalten werden und daher allmählich zur Einwirkung gelangen. Umgekehrt können schwer lösliche Basen, wie z. B. die Alkaloide der Puringruppe durch Darstellung von Doppelsalzen in leicht lösliche Form übergeführt werden.

Der bittere Geschmack vieler Alkaloide kann paralysiert werden durch gleichzeitige Eingabe von süßen, sonst unwirksamen Stoffen, durch Darstellung von unlöslichen und daher auch geschmacklosen Salzen, durch Verschließung der die Bitterkeit bedingenden Reste, was freilich ohne eine Änderung der pharmakologischen Wirkung kaum zu erzielen ist, usw.

Die Bitterkeit der Alkaloide mit ihrer cyklischen Natur zu begründen, wie es Sternberg versucht, geht wohl nicht an, da es ja auch heterocyklische, süße Verbindungen gibt, wie etwa das α-Prolin, das Stachydrin und das racemische Tryptophan. Über den Zusammenhang zwischen Geschmack und Konstitution lassen sich keine allgemein gültigen Beziehungen aufstellen (s. auch S. 23).

Wie weit wir noch von einer befriedigenden Erklärung der Ursachen der physiologischen Wirksamkeit entfernt sind, ergibt sich aus der Tatsache, daß vielfach Stoffe gleicher Konstitution sich ganz different verhalten. Sehr viele Alkaloide besitzen die Eigenschaft, durch chemische Eingriffe sich in einer Weise umzuwandeln, die sich durch die Veränderung ihres chemischen, physikalischen und physiologischen Verhaltens deutlich kennzeichnet, ohne daß man eine Änderung der Zusammensetzung oder auch nur der Struktur nachweisen könnte. Treten dennoch Unterschiede im Verhalten solcher Substanzen auf, so muß eine stereochemische Veränderung des molekularen Baues angenommen werden. Selbst wenn diese Ungleichheit sich nur noch durch die verschiedene optische Aktivität geltend macht, ist eine mitunter recht weitgehende Verschiedenheit in der physiologischen Wirkung möglich.

Den Einfluß der Stellung von Substituenten auf die Wirksamkeit sehen wir z. B. bei den drei isomeren Dimethylxanthinen, bei denen der Grad der diuretischen Wirkung ein verschiedener ist, und vom Paraxanthin über das Theophyllin zum Theobromin herabsinkt.

Das α-Cocaïn, welches sich vom natürlichen Cocaïn dadurch unterscheidet, daß die Carboxylgruppe des Tropinrestes am gleichen Kohlenstoffatom sitzt wie das Hydroxyl, hat im Gegensatz zum Cocaïn keine anästhetische Wirkung.

Die drei verschiedenen Muscarine, das natürliche und die beiden künstlich erhaltenen, unterscheiden sich in ihrer pharmakologischen Wirkung, ohne daß die Strukturchemie eine Erklärung für diese Erscheinung geben könnte. Die vom Pseudotropin sich ableitenden Tropeïne wirken im Gegensatz zu den Tropeïnen der Tropinreihe nicht mydriatisch.

Von optischen Isomeren mit verschiedenem physiologischen Verhalten seien genannt: d-Cocaïn wirkt rascher und intensiver als das natürliche l-Cocaïn. Beim l- und d-Hyosciamin konnte Cushny auch in der Art der Wirkung Verschiedenheiten konstatieren. Chinidin wirkt ganz so wie sein optischer Antipode, das Chinin, besitzt aber nicht die narkotische Nebenwirkung desselben. Das natürliche l-Nicotin ist etwa doppelt so giftig wie das d-Nicotin. Das racemische Tryptophan schmeckt süßlich, während das aktive kaum einen Geschmack, eher aber einen schwach bittern besitzt. Siehe ferner beim Adrenalin.

Die pharmakologische Wirksamkeit scheint also vornehmlich von der stereochemischen Konfiguration abhängig zu sein und der Einfluß der chemischen Natur der Muttersubstanz sowie der Seitenketten erst in zweiter Linie in Betracht zu kommen. Da aber unsere Methoden zur Feststellung der räumlichen Lage der Atome und Atomgruppen im Molekül recht mangelhaft sind, so ist uns auch die nähere Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirkung verschlossen.

„Es wird schwerer sein, diesen Zusammenhang festzustellen", meint Schmiedeberg, „als den Grund zu erforschen, warum der eine Körper rotes, der andere grünes Licht zurückstrahlt."

Spiegel: Chemische Konstitution und physiologische Wirkung. 1909.

Fränkel: Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. 2. Aufl. 1906.

X. Einteilung der Alkaloide

Die Alkaloide lassen sich weder nach der Art ihres Vorkommens, noch in chemischer oder pharmakologischen Hinsicht zu einer einheitlichen Klasse von Verbindungen zusammenfassen. Wir wählen in der nachfolgenden Beschreibung der einzelnen Alkaloide und Alkaloidgruppen den chemischen Gesichtspunkt und beginnen mit den Basen aliphatischer Natur, schließen hieran Verbindungen mit aromatischem Kern und basischer Seitenkette an, beschreiben hierauf Derivate des Pyrrolidins und Piridins sowie jene Verbindungen, deren Molekül eine Kombination dieser beiden Ringsysteme zeigt. Den Chinolin- und Isochinolinalkaloiden reihen sich hierauf die Alkaloide mit solchen Ringen an, welche mehrere Stickstoffatome enthalten.

Schließlich werden die Alkaloide unbekannter Konstitution, nach Pflanzenfamilien geordnet, vorgeführt.

Spezieller Teil

I. Aliphatische Basen

a) Rein aliphatische Basen. — Betaïne

Ammoniak, NH_3, ist wiederholt in Keimpflanzen aufgefunden worden. Sekundär entsteht es bei Zersetzung von Eiweiß, vielleicht durch Hydrolyse von Asparagin und Glutamin. Es entsteht bei der Autolyse höherer Pflanzen. Es ist in geringer Menge in vielen tierischen Organen und Flüssigkeiten vorhanden, im Blut, in der Milch.

Methylamin, $NH_2 \cdot CH_3$, wurde in der Rübenmelasse, in Mercurialisarten, ferner im Tierreich im Blute von Crustaceen gefunden. Gas. Siedepunkt -6^0.

Dimethylamin, $NH \cdot (CH_3)_2$, wurde nur in veränderten organischen Gebilden nachgewiesen. So findet es sich gleich der vorigen und der folgenden Base in der Heringslake, außerdem in faulenden Pilzen und im Peruguano. Gas. Siedepunkt $+7^0$.

Trimethylamin, $N \equiv (CH_3)_3$, als Abbauprodukt der Phosphatide, beziehungsweise von Cholin (und Betaïn), in zersetzten pflanzlichen und tierischen Organen wiederholt aufgefunden. Auch in unveränderten Organen von Pflanzen der verschiedensten Familien. Vielleicht auch im normalen menschlichen Harn vorhanden. Gas. Siedepunkt $+3^0$.

(Takeda: Pfl. A. **129**, 82.)

Trimethylaminoxyd, $(CH_3)_3 \equiv N = O$, wurde von Suwa 1909 aus dem Muskelextrakt des Dornhaies gewonnen. Es läßt sich durch Zinkstaub in alkalischer Lösung, sowie auch durch Einwirkung von Fäulnisbakterien in Trimethylamin verwandeln.

(Suwa: Pfl. A. **129**, 231.)

Äthylamin, $NH_2 \cdot C_2H_5$, wurde im faulenden Weizenmehl gefunden. Auch Di- und Triäthylamin wurden aus Fäulnisprodukten isoliert. Höhere primäre Amine finden sich im roten Lebertran.

Propylamin, $NH_2 \cdot C_3H_7$. Im Mutterkorn, offenbar als sekundäres Spaltungsprodukt der Eiweißkörper entstanden, da bis jetzt nativ nur methylierte Amine aufgefunden wurden.

Cholin (Sinkalin, Neurin, Bilineurin, Amanitin, Gossypin, Luridin, Bursin, Fagin), $C_5H_{15}NO_2$, steter Bestandteil der Phosphatide. Auch in freier Form sehr verbreitet; kommt unter allen Pflanzenbasen am häufigsten vor und wurde in Organen von Pflanzen der verschiedensten Familien gefunden. Es bildet auch einen Bestandteil der Alkaloide der Senfsamen, des Sinapins und Sinalbins. Es wurde aus ersterem 1851 zuerst isoliert und von den Entdeckern, Babo und Hirschbrunn, Sinkalin genannt. In freier Form erhielten es zuerst Schmiedeberg und Harnack 1875 aus dem Fliegenschwamm (Amanitin). Es wurde auch lange Zeit als Neurin bezeichnet, bis der von Strecker vorgeschlagene Name Cholin — von dem Vorkommen in der Galle (chole) — allgemein angenommen wurde.

Die Konstitution des Cholins als eines Oxyäthyltrimethylammoniumhydroxyds folgt einerseits aus Synthesen, von denen jene von Würtz aus Trimethylamin und Äthylenoxyd die älteste und einfachste ist (1867),

$$N(CH_3)_3 + \underbrace{CH_2\text{-}CH_2}_{O} + H_2O = (CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 - CH_2OH \\ OH \end{cases}$$
Cholin

andererseits aus der Spaltung desselben durch Alkali in Trimethylamin und Glycol:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 - CH_2OH \\ OH \end{cases}$$

Cholin bildet im reinen, carbonatfreien Zustand eine sirupöse Masse, die an der Luft zerfließt und stark alkalisch reagiert. Es ist erst in hohen Dosen giftig und zwar soll es bloß blutdrucksteigernd wirken. Die Handelspräparate zeigen ein anderes physiologisches Verhalten, da sie Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukte in kleinen Mengen enthalten und dadurch die meist beschriebenen Nebenwirkungen hervorrufen (Modrakowsky). Dagegen wird in neuester Zeit wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß das Cholin im antagonistischen Sinne zu Adrenalin im Organismus wirke und Extrakte cholinreicher Organe Blutdruckerniedrigung erzeugen. Diese Wirkung geht verloren, wenn man das Cholin aus den Organen entfernt (Gautrelet). Cholin wird im tierischen Organismus vollständig zersetzt.

Durch Fäulnis sowie durch Entzug von einem Molekül Wasser auf chemischem Wege entsteht das etwa zwanzigmal giftigere Neurin:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH = CH_2 \\ OH \end{cases}$$

Der Eintritt doppelter Bindungen erhöht ganz allgemein die Giftwirkung. Das künstlich erhaltene analoge Acetylenderivat:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} C \equiv CH \\ OH \end{cases}$$

übertrifft noch das Neurin an Giftigkeit.

Muscarin, $C_5H_{15}NO_3$, findet sich nur im Pflanzenreich und zwar in verschiedenen Giftpilzen. Seinen Namen verdankt es dem Vorkommen im Fliegenpilz (Amanita muscaria), in welchem es 1870 von Schmiedeberg und Koppe entdeckt wurde. Es dürfte nicht das einzige giftige Prinzip dieser Pilze sein (s. S. 53).

Das Muscarin unterscheidet sich vom Cholin nur durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom; seine Konstitution ist indessen trotzdem nicht ganz sichergestellt. Die Annahme, als sei das natürliche Muscarin ein Aldehydhydrat von der Formel:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 - C \begin{cases} OH \\ OH \\ H \end{cases} \\ OH \end{cases}$$

erhielt durch die Synthese dieser Verbindung keine Bestätigung. Die durch Oxydation des Cholins erhaltene Base erwies sich mit Muscarin nicht identisch. Auch die von Berlinerblau aus Trimethylamin und Chloracetal, von E. Fischer aus Acetalamin durch Methylieren synthetisch erhaltenen Basen, welchen unzweifelhaft die obige Formel zukommt, sind zwar untereinander identisch, vom natürlichen Muscarin aber, wie auch von dem aus Cholin dargestellten verschieden. Die ganze Muscarinfrage bedarf noch der Klärung.

Das Fliegenpilz-Muscarin bildet zerfließliche Kristalle, ist in Alkohol sehr leicht, nicht in Äther löslich. Geschmacklos; starke Base; sehr giftig.

Es wirkt erregend auf alle Nervenendigungen, die von Atropin gelähmt werden und steht daher im ausgesprochenen Antagonismus zu diesem. Es bewirkt vermehrte Sekretion und Durchfälle, maximale Myosis am Säugetierauge. Muscarin ruft Erscheinungen hervor, die der Vagusreizung ähnlich sind; bei letalen Dosen tritt der Tod durch Stillstand des Herzens in Diastole ein. Das Muscarin aus Cholin vermag im Gegensatz zum natürlichen curareähnlich zu wirken und Pupillenverengerung am Vogelauge hervorzurufen. Die synthetische Base wirkt weder auf die Pupille noch auf den Vagusapparat des Herzens. Dagegen hat sie noch die allen Ammoniumbasen gemeinsame curareartige, lähmende Wirkung auf Endigungen motorischer Nerven. Sie soll auch gleich dem Curarin im Organismus der Kaltblütler vollständig und unverändert wieder ausgeschieden werden.

Boletin. Im Satanspilz (Boletus satanas) fand jüngst Utz eine Verbindung, der er diesen Namen gab. Der Darstellung nach müßte sie mit Muscarin verwandt sein.

(Utz: Apoth. Z. 20, 993.)

Betaïn (Lycin, Oxyneurin, Acidol), $C_5H_{11}NO_2$, im Jahre 1863 von Husemann und Marmé als Lycin beschrieben (von Lycium barbarum), ist 1866 von Scheibler im Safte der Runkelrübe (Beta vulgaris) aufgefunden und 1869 näher beschrieben worden.

Seitdem ist es in sehr vielen Pflanzen, meist neben Cholin gefunden worden.

Seine Konstitution folgt aus seiner Darstellung aus Cholin durch Oxydation, sowie aus den Synthesen: 1. aus Trimethylamin und Monochloressigsäure (Liebreich, 1869), 2. aus Glycocoll durch Methylieren (Griess, 1875). Es ist als Trimethylammoniumhydroxyd des Glycocolls aufzufassen (I.), beziehungsweise als Anhydrid dieser Verbindung (II.):

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 \cdot COOH \\ OH \end{cases} \qquad \text{I.}$$

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 \\ \quad \diagdown \\ \qquad C = O \\ \quad \diagup \\ O \end{cases} \qquad \text{II.}$$

Betaïn bildet zerfließliche, in Wasser und Alkohol ungemein leicht lösliche Kristalle; unlöslich in Äther. Die Lösungen reagieren neutral; sie schmecken süß, sind optisch inaktiv und ohne physiologische Wirkung. Im Exsikkator über Schwefelsäure oder beim Erwärmen auf 100° verliert die Verbindung ein Molekül Wasser unter Bildung des sogenannten Betaïnrings (II.).

Die wasserfreie Verbindung schmilzt bei 293° unter Umlagerung in den isomeren Ester (Willstätter):

$$(CH_3)_2 = N - CH_2\text{-}CO \cdot OCH_3$$

Seit der Entdeckung des Betaïns sind eine ganze Anzahl von Verbindungen dargestellt worden, in welchen man die gleiche Art der Anhydridbildung annimmt und die man allgemein als „Betaïne" bezeichnet. In verschiedenen Pflanzenteilen fand man außer dem Betaïn par excellence neben Cholin das Trigonellin und das Stachydrin.

Entgegen den Angaben in der Literatur weisen wir auf die, auch neuerdings von E. Schulze hervorgehobene Tatsache hin, daß bisher noch niemals zwei dieser Betaïne nebeneinander in der gleichen Pflanze nachgewiesen werden konnten.

Das Betaïn selbst ist in mehreren Fällen auch im Tierreich gefunden worden, so in der Miesmuschel, im Krabbenextrakt und im Muskelextrakt des Dornhaies.

Von spezifischen Pflanzenalkaloiden werden betaïnartige Bindungen zugesprochen: dem Chrysanthemin, Damascenin.

Während die drei genannten Betaïne in Pflanzen vorkommen, sind in neuester Zeit Basen ähnlicher Konstitution auch im Fleisch und Fleischextrakt gefunden worden. Das Carnitin (Gulewitsch und Krimberg 1905), $C_7H_{15}NO_3$, ist nach Engeland als γ-Trimethylamino-α-Oxybuttersäurebetaïn zu betrachten:

$$(CH_3)_3 \equiv N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ \qquad\qquad \diagdown \\ \qquad\qquad CH(OH) \\ \qquad\qquad \diagup \\ O \; - \; C = O \end{cases}$$

Bei der Oxydation liefert es β-Homobetaïn, $C_6H_{13}NO_2$. Carnitin ist eine starke Base; in Wasser leicht löslich.

Ein **Homobetaïn** scheint nach Engeland im Fleischextrakt enthalten zu sein. Das **Novaïn** Kutschers ist nach Krimberg mit Carnitin identisch. Ebenso dürfte Kutschers **Oblitin** nichts anderes als Carnitinäthylester sein und erst bei der Gewinnung der Basen entstehen, nicht im Fleischextrakt präformiert sein.

(Krimberg: B. B. **42**, 3878.)

Über das **Neosin**, $C_6H_{17}NO_2$, ebenfalls aus Fleischextrakt von Kutscher isoliert, ist nichts näheres bekannt geworden. Mit Sicherheit hat man nur den Trimethylaminrest konstatiert. Daß es das nächsthöhere Homologe des Cholins sei, dürfte kaum anzunehmen sein, da seine Derivate mit den von Partheil synthetisch erhaltenen nicht übereinstimmen.

(Ackermann u. Kutscher: Ztsch. ph. Ch. **56**, 220.)

Zu den **Diaminen** gehören die als Ptomaïne oder Leichengifte bezeichneten Basen: Putrescin, Cadaverin, usw.

Putrescin, $C_4H_{12}N_2$, wurde unter den Fäulnisprodukten des Eiweiß von Brieger aufgefunden. Es entsteht aus dem Arginin, beziehungsweise aus dem aus diesem gebildeten Ornithin durch bakterielle Kohlensäureabspaltung. Seine Konstitution wurde synthetisch festgestellt, als die eines Tetramethylendiamins:

$$NH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2.$$

Nach Willstätter ist indes die synthetische Verbindung sowohl chemisch als physiologisch vom Putrescin Briegers verschieden. Siehe dagegen Ackermann: Ztsch. ph. Ch. **53**, 545.

Putrescin bildet eine farblose Flüssigkeit von unangenehmem Geruch, die in der Kälte erstarrt und bei 159° siedet; in Wasser leicht löslich. Optisch inaktiv; kaum giftig.

Tetramethylputrescin, $C_8H_{20}N_2$, wurde von Merck aus Hyoscyamus muticus isoliert und von Willstätter und Heubner 1907 als solches erkannt. Beim Abbau wurde Butadiën erhalten. Durch Methylierung von Putrescin wurde der Körper synthetisiert:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N\!\!<\!\!\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$$

Farblose, stark alkalische Flüssigkeit, mit Wasser, Alkohol und Äther mischbar, von stechendem Geruch und scharfem Geschmack. Siedepunkt 169°. Nicht giftig.

(Willstätter u. Heubner: B. B. **40**, 3869.)

Cadaverin, $C_5H_{14}N_2$, bildet sich neben Putrescin bei der Eiweißfäulnis. Es steht zum Lysin in gleicher Beziehung wie Putrescin zum Ornithin und entsteht auch in analoger Weise aus Lysin.

Die Konstitution wurde durch mehrfache Synthesen bewiesen als die eines Pentamethylendiamins (Ladenburg):

$$NH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$$

Die physikalischen Eigenschaften sind denen des Putrescins ganz ähnlich. Siedepunkt 178°. Beide Basen ziehen Kohlensäure aus der Luft an und geben Niederschläge mit Alkaloidreagentien.

Dem Cadaverin isomer sind die von Brieger aus frischem Gehirn und aus gefaulten Organen erhaltenen Basen **Neuridin** und **Saprin.**

Sepsin, $C_5H_{14}N_2O_2$, aus faulender Hefe isoliert, leitet sich vom Cadaverin ab durch den Eintritt von zwei Sauerstoffatomen. Die Konstitution dieser Fäulnisbase ist nach Faust:

$$NH_2 - CH_2 - CHOH - CHOH - CH_2 - CH_2 - NH_2$$

(Faust: Arch. P. Ph. 51, 248.)

Außer den genannten Basen ist noch eine große Anzahl von basischen, bei der Fäulnis von Eiweißsubstanzen auftretenden Verbindungen beschrieben worden. Von vielen dieser Verbindungen sind jedoch keine verläßlichen Angaben zu erhalten, manche sind nicht einmal in ihrer prozentischen Zusammensetzung bekannt.

Harnstoff (Carbamid), $CO(NH_2)_2$, das Endprodukt des Eiweißabbaus im tierischen Organismus, außer im Harn auch im Schweiß und in geringer Menge in allen Organen enthalten, wurde auch in höheren Pilzen aufgefunden. Bamberger und Landsiedl fanden 1903 Harnstoff in Lycoperdon bovista und Lycoperdon gemmatum in beträchtlicher Menge, Goris und Mascré in Tricholoma Georgii und bis zu 4,3 % in Psalliota campestris (1908).

(Goris u. Mascré: C. r. 147, 1488.)

Dieser bemerkenswerte Befund wird verständlicher, wenn man berücksichtigt, daß Harnstoff durch enzymatische Vorgänge aus dem sehr verbreiteten Arginin entstehen kann. Wie Ackermann jüngst nachwies, entsteht Harnstoff auch bei der Fäulnis von **Guanidin,** welches seinerseits auch frei in einigen Pflanzen angetroffen wurde (Vicia, Beta). Es entsteht nach Benech und Kutscher bei der Oxydation des Arginins, beziehungsweise von Eiweißkörpern; ebenso bildet es sich durch Oxydation der verbreiteten Nucleïnbase Guanin.

Guanidin, Imidoharnstoff, $HN = C(NH_2)_2$, ist eine kristallisierbare, sehr starke Base, zieht an der Luft Kohlensäure an und bildet ein schön kristallisierendes Carbonat.

Dem Harnstoff kommen schwach diuretische Wirkungen zu. Das Guanidin dagegen bewirkt Lähmung der motorischen Nervenendigungen, daneben Muskelzuckungen, die durch Zuführung von Calcium- oder Magnesiumjonen aufgehoben werden können.

Methylierte Guanidine sind aus Harn und aus Fleischextrakt isoliert worden. Ebenso das von Kutscher entdeckte **Vitiatin**, $C_5H_{14}N_6$, dem der Entdecker die Formel zuweist:

$$HN = C\begin{cases} NH_2 \\ N\begin{cases} CH_2 - CH_2 - NH \\ CH_3 \end{cases} \end{cases}\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\!\begin{matrix} NH_2 \\ \end{matrix}\rangle C = NH$$

Ausschließlich dem Tierreich gehören ferner an: das Kreatin und Kreatinin, sowie eine Reihe weniger bekannter Basen, die aus Fleisch- und Krabbenextrakt, sowie aus dem Harn von Menschen und Hunden erhalten worden sind.

Carnosin s. Imidazolgruppe.

Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, findet sich besonders in den Muskeln, daher auch im Fleischextrakt. Beim Erhitzen mit Barytwasser entsteht Harnstoff und Sarkosin. Das Sarkosin ist durch seine Synthese aus Methylamin und Monochloressigsäure als Methylaminoessigsäure erkannt worden:

$$\begin{matrix} H \\ CH_3 \end{matrix}\rangle N \cdot CH_2 \cdot COOH$$

Umgekehrt kann das Kreatin aus Sarkosin und Cyanamid wieder aufgebaut werden. Daraus folgt seine Konstitution als Methylguanidinessigsäure:

$$\underset{\text{Cyanamid}}{N \equiv C \cdot NH_2} + \underset{\text{Sarkosin}}{\begin{matrix} H \\ CH_3 \end{matrix}\rangle N - CH_2 \cdot COOH} = \underset{\text{Kreatin}}{NH = C\begin{cases} NH_2 \\ N - CH_2 \cdot COOH \\ CH_3 \end{cases}}$$

Es kristallisiert mit einem Molekül Wasser in glänzenden Prismen; schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol. Schmeckt bitter; die Lösung reagiert neutral. Beim Erwärmen mit Mineralsäuren entsteht das Anhydrid **Kreatinin**, $C_4H_7N_3O$, unter Bildung eines Imidazolrings:

$$NH = C\begin{cases} NH - C = O \\ \qquad\quad\; | \\ N \;-\; CH_2 \\ | \\ CH_3 \end{cases}$$

Kreatinin, ein ständiger Bestandteil des Harns, findet sich auch im Fleischextrakt, in der Milch, usw. Bildet glänzende Prismen von ätzendem Geschmack, reagiert sehr schwach alkalisch, ist aber eine stärkere Base als Ammoniak. Es ist kaum giftig, hat wenigstens keinen Einfluß auf die Toxicität des Harns (Guillemard u. Vranceano).

Ein Guanidinderiwat ist auch das schon mehrfach genannte **Arginin**, $C_6H_{14}N_4O_2$, entdeckt von E. Schulze und Steiger in Kürbis- und Lupinenkeimlingen (1887). Später ist es als ständig auftretendes Spaltungsprodukt der Eiweißkörper, sowie frei in sehr vielen Pflanzen und in tierischen Organen gefunden worden. Durch Kochen mit Baryt-

wasser zerfällt es in Ornithin, Harnstoff und Ammoniak. Das Ornithin, zuerst von Jaffé gewonnen (1877), ist in einer Konstitution durch den Abbau zu Putrescin (Ellinger), sowie durch die Synthesen von E. Fischer und Sörensen, als α-δ-Diaminovaleriansäure erkannt worden. Aus Ornithin und Cyanamid konnte das Arginin wieder aufgebaut werden (E. Schulze u. E. Winterstein); daher seine Konstitution:

$$\underset{\text{Cyanamid}}{N \equiv C - NH_2} + \underset{\text{Ornithin}}{NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH} =$$

$$= \underset{\text{Arginin}}{HN = C\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH \end{matrix} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH}$$

Das Arginin kristallisiert in Drusen; leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in Alkohol. Die Lösungen sind rechtsdrehend, reagieren stark alkalisch und ziehen aus der Luft Kohlensäure an.

Von den übrigen primären Eiweißzersetzungsprodukten seien hier nur die ausgesprochen basischen genannt. Es sind dies außer dem Ammoniak und Arginin das Lysin und das Histidin (s. Imidazolgruppe).

Die Existenz einer von Drechsel als Diaminoessigsäure aufgefaßten Verbindung $C_2H_6N_2O_2$ ist durch die Untersuchungen von Willstätter widerlegt worden.

(Willstätter: B. B. **35**, 1378.)

Tryptophan s. Indolgruppe.

Lysin, $C_6H_{14}N_2O_2$, von Drechsel 1889 unter den Eiweißspaltungsprodukten aufgefunden, ist als α-ε-Diaminocapronsäure erkannt worden. Bei der Fäulnis bildet sich aus Lysin durch Kohlensäureabspaltung Cadaverin (Ellinger). Die Synthese des inaktiven Lysins, zuerst von E. Fischer und Weigert ausgeführt, gelang dann auch Sörensen und jüngst auch, von Piperidin ausgehend, v. Braun (B. B. **42**, 839).

$$\underset{\text{Lysin}}{\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}} - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot COOH}$$

Lysin konnte bis jetzt nicht kristallisiert erhalten werden. Es reagiert stark alkalisch; rechtsdrehend.

Ein isomeres Lysin fand E. Winterstein in Ricinussamen.

(Ztsch. ph. Ch. **45**, 69.)

Die beschriebenen Diaminosäuren sind gleich allen primären Spaltungsprodukten des Eiweiß ohne Einwirkung auf den Organismus und werden gleich diesem zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser abgebaut.

b) Aliphatische Basen mit aromatischem Kern

Im Zusammenhang mit den eben besprochenen Verbindungen wären hier zwei sekundäre Eiweißzersetzungsprodukte zu erwähnen.

Phenyläthylamin, $C_8H_{11}N$, bei der Fäulnis und beim Erhitzen von Phenylalanin entstehend:

```
      CH
     //  \
   CH     CH
   |      ||
   CH     CH      COO H
     \\  /          |
      C — CH2 — CH — NH2.
```

Stark alkalisch reagierendes Öl, Siedepunkt 198°.

Ferner das **p-Oxyphenyläthylamin,** $C_8H_{11}NO$, unter ähnlichen Bedingungen aus dem Tyrosin entstehend:

```
      OH
      |
      C
     //  \
   CH     CH
   |      ||
   CH     CH      COO H
     \\  /          |
      C — CH2 — CH — NH2.
```

Diese Base entsteht durch trockene Destillation von Tyrosin bei 270°. Sie wurde von Emerson bei der Pancreasautolyse, von Langstein bei der protrahierten peptischen Verdauung von Eiereiweiß erhalten, von Gautier aus faulender Leber und von Rosenheim aus faulender Placenta. Slyke und Hart fanden sie in Cheddarkäse und Winterstein und Küng im verdorbenen Emmentaler Käse. Barger und Walpole zeigten, daß Bakterien das Tyrosin in p-Oxyphenyläthylamin verwandeln. Nach Barger enthält das Mutterkorn 0,1—0,01% dieser Base.

p-Oxyphenyläthylamin kristallisiert aus Alkohol in hexagonalen bei 161° schmelzenden Blättchen; es siedet bei 161—162° bei einem Druck von 2 mm. Es löst sich in 95 Teilen Wasser von 15°, in 10 Teilen kochendem Alkohol, in heißem Wasser ist es schwerer löslich als in heißem Alkohol. Es löst sich in Äther und schwer in kochendem Xylol. Es gibt die Millonsche und Mörnersche Tyrosinreaktion.

Barger isolierte diese Base aus dem wässerigen Extrakt des Mutterkorns unter Benützung der Löslichkeit des Chlorids in absolutem Alkohol und Löslichkeit der Base in Äther und Xylol. Synthetisch erhält man sie durch Reduktion von p-Hydroxyphenylacetonitril mit Natrium in alkoholischer Lösung.

p-Oxyphenyläthylamin wirkt Blutdruck steigernd und Uterus kontrahierend.

Winterstein und Küng: Ztsch. ph. Ch. **59**, 138. — Rosenheim: Jour. Physiol. **38**, 337. — Gautier: Bull. soc. chim. **35**, 1195. — Barger u. Dale: Arch. P. Ph. **61**, 113. — Rosenmund: B. B. **42**, 4778.

Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin), $C_9H_{13}NO_3$, aus Nebennieren von Takamine im Jahre 1901 in reinem Zustand erhalten. Seine Konstitution als Brenzcatechinderivat der Formel

```
   C — OH
  //\
CH   C — OH
|    ||
CH   CH
  \\/
   C — CH · OH — CH₂ — NH · CH₃
```

ergibt sich aus der Tatsache, daß beim Kochen mit Alkalien Methylamin gebildet wird, beim Schmelzen mit Alkali Protocatechusäure

```
   C — OH
  //\
CH   C — OH
|    ||
CH   CH
  \\/
   C — COOH
```

entsteht, ferner aus den Untersuchungen von Fürth, Pauly und Friedmann, sowie aus Synthesen, zuerst von Stolz 1904 ausgeführt, seit 1907 zur künstlichen Darstellung dieses therapeutisch wichtigen Körpers im großen im Gange.

Die Höchster Farbwerke gehen vom Brenzcatechin aus, welches mit Monochloressigsäure zusammengeschmolzen wird. Durch Einwirkung von Methylamin und darauffolgende Reduktion wird so das inaktive „Suprarenin" erhalten:

```
   C — OH              C — OH                  C — OH
  //\                 //\                     //\
CH   C — OH         CH   C — OH             CH   C — OH
|    ||        →    |    ||            →    |    ||
CH   CH             CH   CH                 CH   CH
  \\/                 \\/                     \\/
   CH                  C — C — CH₂Cl           C — CH — CH₂ — NH · CH₃
                           ||                      |
                           O                       OH.
```

Adrenalin kristallisiert in feinen Nädelchen, die sich bei 212° zersetzen. Es ist in Wasser wenig löslich. Die Salze konnten noch nicht kristallisiert erhalten werden. Die Lösungen reagieren alkalisch; sie sind

linksdrehend. Das synthetische Produkt konnte in die beiden aktiven Formen gespalten werden. Mit Alkaloidreagentien gibt Adrenalin keine Fällungen.

Es bewirkt selbst in kleinsten Dosen, schon bei 0,001 mg, intravenös angewendet, eine Steigerung des Blutdrucks, hervorgerufen durch Zusammenziehung der Gefäße. Diese Eigenschaft, sowie die gleichzeitig auftretende Verstärkung der Herzaktion wurde schon 1894 von Oliver und Schäfer an Nebennierenextrakten konstatiert. In den sehr zahlreichen neueren Arbeiten über Adrenalin würde unter anderem nachgewiesen, daß es erweiternd auf die Pupille wirkt, sowie durch eine Anhäufung von Zucker im Blut Glukosurie (Hyperglykämie) hervorruft. Beim Menschen treten schon nach Gaben von 0,2 mg Atemnot und Herzklopfen ein; größere Dosen führen den Tod durch Herz- und Atemlähmung herbei. Es ist in den letzten Jahren ein sehr geschätztes Mittel geworden, um Blutungen bei Operationen zu vermeiden oder zu stillen. Es wirkt besonders auf die Schleimhäute lokalanästhesierend durch Verengung der Blutgefäße.

Sehr beliebt ist die gleichzeitige Anwendung der ausgezeichneten Lokalanästhetika Cocaïn und Novocaïn.

Das synthetisch dargestellte d-„Suprarenin" zeigt ähnliche physiologische Eigenschaften, nur wirkt es etwa fünfzehnmal weniger stark, weshalb auch das inaktive „Suprarenin" weniger wirksam ist als das natürliche (Abderhalden). Ferner vermag es nicht Glukosurie zu erzeugen. Auch Homologe werden dargestellt und unter dem Namen Arterenol, Adrenon und Homorenon in die Therapie einzuführen gesucht.

Synthetische von Böttcher dargestellte Methylderivate erwiesen sich als unwirksam.

In die Gruppe der natürlichen Alkylamine mit aromatischen Resten gehören auch mehrere nur in ganz bestimmten Pflanzen auftretende Basen. So das Narceïn, eine Opiumbase, die im Zusammenhang mit diesen besprochen werden wird, das Damascenin, Hordenin, Ephedrin und Pseudoephedrin, Sinapin und Sinalbin, Mezcalin usw. Von mehreren anderen Alkaloiden, deren Konstitution man noch nicht genügend kennt, läßt sich die Einreihung in diese Gruppe nicht mit Sicherheit ausführen. Zu solchen Basen gehört z. B. das Colchicin.

Damascenin, $C_9H_{11}NO_3$, 1890 von Schneider in Nigella damascena aufgefunden. Seine Konstitutionsformel ist noch nicht mit voller Sicherheit festgestellt worden, da insbesondere eine Synthese noch nicht ausgeführt werden konnte; dagegen dürfte dem durch Einwirkung von Alkalien leicht entstehenden Isomeren, welches als Damascenin-S (Säure,

Schmelzpunkt 144°) bezeichnet wurde, *die folgende Formel* zukommen (Keller):

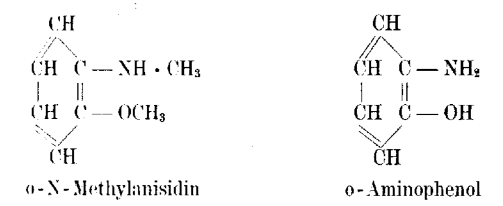
```
      C — COOH
     //\
   CH   C — NH · CH3
   |    ||
   CH   C — OCH3
     \\/
      CH
```

Damascenin-S
(v-o-N-Methylanisidin-m-carbonsäure).

Die Konstitutionsformel ist besonders begründet durch die Abbauprodukte, die beim Erhitzen von Damascenin mit Jodwasserstoffsäure erhalten wurden. Es sind dies nämlich:

```
      C — COOH                    C — COOH
     //\                         //\
   CH   C — NH · CH3           CH   C — NH2
   |    ||                     |    ||
   CH   C — OH                 CH   C — OH
     \\/                         \\/
      CH                          C
```

v-N-Methylamino-m-Oxybenzoësäure v-Amino-m-Oxybenzoësäure



o-N-Methylanisidin o-Aminophenol

Außerdem ist das Vorhandensein der Methoxyl-, Methylamin- und Carboxylgruppe im Isodamascenin (Damascenin-S) selbst festgestellt worden.

Damascenin kristallisiert in fluorescierenden Prismen, die bei 26° schmelzen. Siedepunkt 168°. Wenig löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln. Die Lösungen fluorescieren blau. Damascenin wirkt narkotisch.

(Pommerehne: Arch. d. Ph. **238**, 531. — **239**, 34. — **242**, 295. — O. Keller: Arch. d. Ph. **242**, 299. — **246**, 1.)

Methyldamascenin, $C_{10}H_{13}NO_3$, ist in Nigella aristata neben Damascenin von Keller (l. c.) gefunden worden (1907). Es ist identisch mit dem Methylester von Damascenin-S.

```
  C — COOCH₃
 //\
CH  C — NH · CH₃
|   ||
CH  C — O · CH₃
 \\/
  CH
```

Methyldamascenin
(v-o-N-Methylanisidin-m-carbonsäuremethylester)

Die Lösungen der freien Base fluorescieren nicht.

In Analogie mit ähnlich zusammengesetzten Aminobenzoësäureestern könnte man an eine lokalanästhetische Wirkung des Alkaloids denken. Versuche in dieser Richtung wären jedenfalls von Interesse.

Hordenin, $C_{10}H_{15}NO$, von Léger 1905 in trockenen Malzkeimen aufgefunden, ist als Dimethylderivat des oben genannten p-Oxyphenyläthylamins erkannt worden.

```
  C — OH
 //\
CH  CH
|   ||
CH  CH
 \\/
  C — CH₂ — CH₂ — N(CH₃)₂
```

Durch Oxydation der Acetylverbindung mit Permanganat erhielt Léger Acetyl-p-Oxybenzoësäure, Gaebel aus dem Methyläther durch das gleiche Oxydationsmittel Anissäure. Dadurch ist der Phenolrest mit para-ständiger Seitenkette sichergestellt. Durch Methylieren und Abspaltung der gebildeten $N(CH_3)_3$-Gruppe wurde der ursprünglich vorhandene $N(CH_3)_2$-Rest erkannt. Zugleich erhielt Léger als zweites Spaltungsstück das p-Vinylanisol:

```
  C — OH
 //\
CH  CH
|   ||
CH  CH
 \\/
  C — CH = CH₂
```

Hordenin bildet farblose, fast geschmacklose Prismen, die bei 118° schmelzen und unzersetzt sublimieren. Es löst sich leicht in Alkohol, Äther und Chloroform. Reagiert alkalisch und verdrängt Ammoniak aus seinen Salzen. Inaktiv. Wenig giftig; in großen Dosen verursacht es Atemstillstand. Die gelungene Synthese des Hordenins wird von Barger angezeigt.

(Léger: C. r. **142**, 108. — **143**, 234, 916. — **144**, 208. —
Gaebel: Arch. d. Ph. **244**, 435.)

Ephedrin, $C_{10}H_{15}NO$, isomer mit Hordenin, wurde 1887 von Nagai aus Ephedra vulgaris isoliert, dann von Merck und in den letzten Jahren von zahlreichen anderen Forschern untersucht. Seine Konstitution ist aber noch nicht endgültig festgelegt. Es wurde eine alkoholische Hydroxyl- und eine sekundäre Imidogruppe nachgewiesen. Beim Abbau nach der Methode von Hofmann erhielten Miller und Emde neben Trimethylamin einen Alkohol von der Formel $C_9H_{10}O$, der von Emde für α-Phenylallylalkohol

```
        CH
       //\
     CH   CH
     |    ||
     CH   CH
      \\ /    H
        C — C/— CH = CH2
            |
            OH
```

angesehen wurde.

Dies würde auf eine Konstitutionsformel deuten:

```
        CH
       //\
     CH   CH
     |    ||
     CH   CH
      \\ /    H
        C — C/— CH2 — CH2 — N<H
             \OH                  CH3
```

Ephedrin?

Zu einem ähnlichen Resultat kommen E. Schmidt und Bümming, die bei der Destillation des Ephedrinchlorhydrats neben salzsaurem Methylamin Propiophenon erhielten:

```
        CH
       //\
     CH   CH
     |    ||
     CH   CH
      \\ /
        C — C — CH2 — CH3
            ||
            O.
```

Indessen erwies sich die Ammoniumbase der oben genannten Verbindung, die auf synthetischem Wege erhalten worden war, nicht mit jener des natürlichen Alkaloids identisch. Auf Grund theoretischer Betrachtungen kommt Emde zum Resultate, dem Ephedrin folgende Formel zuzuerteilen: